

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Roxadustat (Evrenzo™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

*Behandlung erwachsener Patienten mit
symptomatischer Anämie bei chronischer
Nierenerkrankung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 03.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	128
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	130
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	130
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	132
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	135
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	135
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	135
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	139

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	141
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	142
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	142
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	142
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	142
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	143
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	143
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	145
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	145
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	146
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	147
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	147
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	149
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	149
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	151
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	152
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	152
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	152
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	153
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	153
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	153
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	153
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	154
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	154
4.6	Referenzliste.....	156
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		160
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		164
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		166
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		168

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 184
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 186

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
Tabelle 4-2: Anwendung der Einschlusskriterien bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit zu bewertendem Arzneimittel und zVT (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT.....	21
Tabelle 4-3: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI- Vorgaben bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA	26
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA.....	27
Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
Tabelle 4-6: Spezifische Vorgaben zur Äquivalenzdosis von Roxadustat nach ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) gemäß Roxadustat-FI.....	38
Tabelle 4-7: Spezifische Vorgaben zu Dosisanpassungen abhängig vom Hb-Wert gemäß Roxadustat-FI.....	38
Tabelle 4-8: Spezifische Vorgaben zur zulassungskonformen Vergleichstherapie in deutschen ESA-FI	40
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI- Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)	63
Tabelle 4-12: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI- Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517- CL-0310	64
Tabelle 4-13: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI- Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	65
Tabelle 4-14: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI- Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie ROCKIES (D5740C00002).....	66
Tabelle 4-15: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI- Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064).....	67

Tabelle 4-16: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)	68
Tabelle 4-17: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie FGCL-4592-806	69
Tabelle 4-18: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517-CL-0307	70
Tabelle 4-19: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517-CL-0304	71
Tabelle 4-20: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie ChiCTR2000035054	72
Tabelle 4-21: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT	74
Tabelle 4-22: Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat bei ESA-Vorbehandlung gemäß Studienprotokollen der Studien 1517-CL-0310, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806 und 1517-CL-0307 (Umstellungsstudien).....	80
Tabelle 4-23: Initial- bzw. Äquivalenzdosis für ESA-(Darbepoetin alfa) (µg/Wo.) bei ESA-Vorbehandlung in den Studien 1517-CL-0310, PYRENEES und 1517-CL-0307 (Umstellungsstudien)	82
Tabelle 4-24: Initial- bzw. Äquivalenzdosis für ESA-(Epoetin alfa) (IE/Wo.) bei ESA-Vorbehandlung in den Studien ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES und FGCL-4592-806 (Umstellungsstudien).....	83
Tabelle 4-25: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie DOLOMITES	84
Tabelle 4-26: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0310	87
Tabelle 4-27: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie HIMALAYAS	91
Tabelle 4-28: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie ROCKIES	96
Tabelle 4-29: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie SIERRAS	100
Tabelle 4-30: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie PYRENEES	105
Tabelle 4-31: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie FGCL-4592-806	109

Tabelle 4-32: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0307	112
Tabelle 4-33: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0304	116
Tabelle 4-34: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Vollpublikation und FI-Vorgaben – Studie ChiCTR2000035054	119
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der Prüfungen auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA	125
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-38: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (modifizierte Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	138
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	140
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	141
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	143
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	144
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	144
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	144

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	146
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	147
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	150
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	153
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	185
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	187

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
---	-----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
AG	Aktiengesellschaft
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
äq.	Äquivalent
B.V.	Niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (<i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i>)
BIW	Zweimal wöchentlich (<i>bis in week</i>)
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ChiCTR	Chinesisches Register für klinische Studien (<i>Chinese clinical trial registry</i>)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DD	Dialysepflichtig (<i>dialysis dependent</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i> [®]
EQ-5D 5L	<i>EuroQol-5-Dimensions-5-Level</i> Fragebogen
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanz (<i>erythropoiesis-stimulating agent</i>)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (<i>endstage renal disease</i>)
EU	Europäische Union
FACT-An	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> Fragebogen zur Anämie
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
HD	Hämodialyse
i. d. R.	In der Regel
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IE	Internationale Einheit
Inc.	Eingetragenes Unternehmen (<i>incorporated</i>)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
iv	Intravenös
J.	Jahr
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MACE	Schwere kardiale Komplikation (<i>major adverse cardiac event</i>)
Max.	Maximal/Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mg	Milligramm
Min.	Minimum
ml	Milliliter
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht bestimmbar
NDD	Nicht dialysepflichtig (<i>non dialysis dependent</i>)
ng	Nanogramm
PD	Peritonealdialyse
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change Fragebogen</i>
po	<i>Per oral</i>
PT	Bevorzugte Terminologie nach MedDRA (<i>preferred terms</i>)
QIW	Viermal wöchentlich (<i>quater in week</i>)

Abkürzung	Bedeutung
QW	Einmal wöchentlich (<i>quaque week</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
rHuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoietin
sc	Subkutan (<i>subcutaneous</i>)
SF-36	<i>Short-Form-36</i> -Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (<i>system organ class</i>)
STE	Surrogat-Schwellenwert-Effekte (<i>surrogate threshold effects</i>)
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
T.	Tag
TIW	Dreimal pro Woche (<i>ter in week</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSAT	Transferrin-Sättigung (<i>transferrin saturation</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
Vgl.	Vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)
- 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

Fragestellung

Roxadustat (EvrenzoTM) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) (im Folgenden: symptomatische renale Anämie) (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Im vorliegenden Nutzendossier soll der medizinische Zusatznutzen von Roxadustat im Vergleich zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESA) anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017).

Datenquellen

Zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien und Publikationen zu Roxadustat wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO)), Studienergebnisdatenbanken (Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency (EMA)) und Arzneimittelinformationssystem (AMIce)), der Internetseite des G-BA und in bibliografischen Datenbanken (MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database[®]) und den Cochrane-Datenbanken) durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von Astellas durchgeführten Studien sowie Studien, an denen Astellas finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

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

War anhand der Informationen der Volltexte oder Registereinträge nicht abschließend zu klären, ob eine Studie die definierten Einschlusskriterien bzgl. Population bzw. bzgl. Prüf- und Vergleichsintervention ausreichend erfüllt, wurden wenn möglich aus internen Datenbanken des pU oder von Kooperationspartnern zusätzliche Informationen in Form von Studienunterlagen und -ergebnissen herangezogen. Zulassungskonformität und Übereinstimmung mit in den FI von Roxadustat und ESA genannten Kriterien (Tabelle 4-1), z. B. bezüglich Anwendungsgebiet (Kriterium #1) und Behandlung mit Prüf- bzw. Vergleichsintervention (Kriterium #2 und #3), wurden im Detail anhand der verfügbaren Studienunterlagen (v. a. Studienprotokolle, Studienberichte und ggf. *Post hoc*-Analysen der Charakteristika der Studienpopulationen) geprüft (siehe Abschnitt 4.2.2).

Darstellung der Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien für einen direkten Vergleich sind in Tabelle 4-1 dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.2).

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien
1	Studienpopulation	Studienpopulation gemäß Anwendungsgebiet: <ul style="list-style-type: none"> • Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD
2	Intervention	Roxadustat, zulassungskonforme Dosierung gemäß FI (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a): <ul style="list-style-type: none"> • <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)^{a,b}</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 × 70 mg/Wo. bei KG < 100 kg; ○ 3 × 100 mg/Wo. bei KG ≥ 100 kg • <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)^{a,b}</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 × 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 3 × 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 3 × 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 3 × 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <p>Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von NDD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.</p> • <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg (400 mg nur bei DD-Patienten) ○ Dosis sollte nicht öfter als einmal alle 4 Wo. angepasst werden, außer bei einem Anstieg des Hb-Werts um mehr als 2 g/dl innerhalb eines 4-Wo.-Zeitraums, in welchem Fall die Dosis sofort um einen Schritt verringert werden sollte.

#	Kriterium	Einschlusskriterien
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Maximaldosis^b</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 mg/kg KG, jedoch maximal <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 × 300 mg/Wo. bei NDD-Patienten ▪ 3 × 400 mg/Wo. bei DD-Patienten • <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn^b</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml^c
3	Vergleichstherapie (zVT)	<p>Ein ESA, zulassungskonforme Dosierung gemäß entsprechender FI (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Epoetin alfa: 3 × 50 IE/kg KG/Wo. ○ Darbepoetin alfa: 1 × 0,45 µg/kg KG/Wo.^d • <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa: unveränderte Dosis (IE/Wo. bzw. µg/2 Wo.) der vorangegangenen und fortgesetzten Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa^e ○ Epoetin alfa: Dosis (IE/Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit Darbepoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)^f ○ Darbepoetin alfa: Dosis (µg/2 Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)^g • <u>Maximaldosis^h</u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 300 IE/kg KG/Wo. bei HD-Patienten ○ 50 IE/kg KG/Wo. bei PD-Patienten ○ 3 × 150 IE/kg KG/Wo., 1 × 240 IE/kg KG/Wo. (Max. 20.000 IE) oder 1 × 480 IE/kg KG alle 2 Wo. (Max. 40.000 IE) bei NDD-Patienten • <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Ein anhaltender Hb-Wert > 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert > 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.

#	Kriterium	Einschlusskriterien
		<p>Darbepoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dosiserhöhung</u> um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl ▪ Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg \geq 2,0 g/dl ▪ Bei einem Hb-Wert > 12 g/dl sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg sollte die Dosis um ca. 25 % reduziert werden. ▪ Wenn der Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis der Hb-Wert sinkt. Danach Behandlung mit ca. 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen. • <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn</u>^b <ul style="list-style-type: none"> ○ TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml^c
4	Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Sicherheit
5	Studientyp	RCT
6	Studiendauer	Min. 24 Wo.
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen
8	Sprache	Englisch/Deutsch
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurde abgeglichen mit erster Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien durch KG zu Baseline (Korrekturstudien) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. Vgl. hierzu Angaben im Textabschnitt: „Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie“.</p> <p>b: Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgabe wurde quantitativ für jeden Studienteilnehmer geprüft.</p> <p>c: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>d: Alternative Initialdosis bei NDD-Patienten möglich, vgl. Angaben im Textabschnitt „Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat“.</p> <p>e: Dosisanpassungen einer bestehenden ESA-Behandlung in der Erhaltungsphase durften nur basierend auf Hb-Wertveränderungen oder bei Änderungen der Applikationshäufigkeit oder -art erfolgen.</p> <p>f: rHuEPO bzw. Epoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 1. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.</p> <p>g: Darbepoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 2. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.</p> <p>h: Für Darbepoetin alfa wird in der FI keine spezifische Maximaldosis genannt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)</p>		

Gemäß der Kriterien für den Einschluss von Studien des IQWiG (Allgemeine Methoden 6.0, Abschnitt 9.1.1) wurde eine Studie nur dann in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten das jeweilige Einschlusskriterium bezüglich Intervention oder Vergleichstherapie (Einschlusskriterien #2 und #3) erfüllt war (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). Gemäß des Hinweises des G-BA im Beratungsgespräch zu Roxadustat vom 26.06.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-057) wurden dazu die Studienpopulationen mit der Zielpopulation auf Grundlage der Vorgaben der FI bzgl. dieser Kriterien abgeglichen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017). Der Beurteilung der zulassungskonformen Behandlung der Patienten in den Studien wurden die Angaben in der deutschen FI zu Roxadustat bzw. ESA zugrunde gelegt (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Für die in den Studien eingesetzten ESA Epoetin alfa und Darbepoetin alfa wurden stellvertretend die FI von Epoetin alfa Hexal[®] und Aranesp[®] herangezogen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021).

Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat

Bei der zulassungskonformen Dosierung von Roxadustat wird innerhalb der FI zwischen Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine ESA-Therapie erhielten (Initialdosis) und Patienten, die gegenwärtig ESA erhalten und umgestellt werden sollen (Äquivalenzdosis), differenziert. Erstere beginnen abhängig vom Körpergewicht (KG) mit einer Initialdosis von 70 mg dreimal pro Woche (TIW) (KG < 100 kg) bzw. 100 mg TIW (KG ≥ 100 kg). Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von NDD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren. Bei einem Wechsel von ESA auf Roxadustat wird die entsprechende Äquivalenzdosis je nach Art und durchschnittlicher Dosis der vorangegangenen ESA-Therapie in einem Dosierungsschema vorgegeben (Tabelle 4-6). Ebenso gelten laut FI Vorgaben zur Maximaldosis für eine Roxadustat-Behandlung. Diese liegt bei 3 mg/kg KG, jedoch maximal 300 mg TIW bei NDD-Patienten bzw. maximal 400 mg TIW bei DD-Patienten. Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden mit der ersten Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien i. d. R. analog zu den FI-Vorgaben erst nach frühestens vier Wochen (Wo.) gemäß Dosisanpassungsregeln schrittweise patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert erhöht oder erniedrigt wurde, abgeglichen. Weitere Vorgaben zur Dosierung aus der FI z. B. bzgl. Dosisanpassung auf Basis des Hb-Wertes im Therapieverlauf wurden ebenfalls geprüft. Allerdings erwies sich die detaillierte Operationalisierung einer Zulassungskonformitätsprüfung anhand von Studiendaten in diesen Punkten als nicht umsetzbar, sodass diese im Rahmen einer qualitativen Prüfung Berücksichtigung fanden. Zusammenfassend berücksichtigt die Beurteilung der zulassungskonformen Dosierung mit Roxadustat die Initial- bzw. Äquivalenzdosis sowie die Maximaldosis anhand von Studiendaten, sowie weiterer Punkte anhand eines qualitativen Abgleiches zwischen Studienprotokoll und FI.

Zulassungskonforme Vergleichstherapie: Dosierung ESA

Bei Patienten, die gegenwärtig keine ESA-Therapie erhalten, liegt die empfohlene Initialdosis bei 50 IE/kg KG TIW (Epoetin alfa) bzw. bei 0,45 µg/kg KG einmal pro Wo. (Darbepoetin alfa). Bei NDD-Patienten kann Darbepoetin alfa alternativ mit 0,75 µg/kg KG alle zwei Wo. oder mit 1,5 µg/kg KG einmal monatlich begonnen werden. Bei Umstellung von rHuEPO bzw. Epoetin alfa auf Darbepoetin alfa wird gemäß FI empfohlen, die kumulative Epoetin-Gesamtdosis in IE, die über ein bzw. zwei Wo. angewendet wurde durch 200 zu dividieren um die ein- bzw. zweiwöchentliche Initialdosis von Darbepoetin alfa in µg festzulegen (Tabelle 4-8). Eine obere Grenze der empfohlenen Dosis von Epoetin alfa ist bei DD-Patienten mit Hämodialyse (HD) als 300 IE/kg KG pro Wo. angegeben; bei Peritonealdialyse (PD) liegt diese Grenze bei 50 IE/kg KG BIW. Für NDD-Patienten wird als Maximaldosis in der Epoetin alfa-FI eine wöchentliche Gesamtdosis von 150 IE/kg KG TIW, 240 IE/kg KG QW (Max. 20.000 IE) oder 1 × 480 IE/kg KG alle 2 Wo. (Max. 40.000 IE) angegeben. Für Darbepoetin alfa wurde gemäß FI keine Maximaldosis bestimmt. Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden mit den Vorgaben in den Studien zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien i. d. R. analog zu den FI-Vorgaben erst nach frühestens vier Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde, abgeglichen. Weiterhin wurde ein Abgleich mit den FI von Epoetin alfa und Darbepoetin alfa bzgl. Dosisanpassung im Therapieverlauf geprüft (Tabelle 4-40). Die detaillierte Operationalisierung einer Zulassungskonformitätsprüfung anhand von Studiendaten erwies sich als nicht umsetzbar, sodass die genannten Punkte im Rahmen einer qualitativen Prüfung Berücksichtigung fanden. Zusammenfassend berücksichtigt die Beurteilung einer zulassungskonformen Behandlung mit ESA die Initial- bzw. Äquivalenzdosis, sowie die Maximaldosis, sowie weitere Punkte anhand eines qualitativen Abgleiches zwischen Studienprotokoll und FI.

Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn

Sowohl in der FI der Intervention als auch in den FI zur Vergleichstherapie werden vor der Einleitung einer Therapie ausreichende Eisenreserven vorausgesetzt. So heißt es bei Roxadustat: „Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.“ (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Bei Epoetin alfa findet sich die Vorgabe: „Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig muss eine Eisensubstitution erfolgen“ (Hexal AG 2019). Bei Darbepoetin alfa wird in der FI der Warnhinweis formuliert: „Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig“ (Amgen GmbH 2021). Zusätzlich definiert auch der Therapiehinweis des G-BA zu ESA (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), dass vor und während einer Behandlung mit ESA ein Eisenmangel ausgeschlossen sein muss: „Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011).

Zur Diagnostik eines Eisenmangels bei CKD-Patienten wird empfohlen, die Transferrinsättigung (TSAT) und den Ferritinwert als Kombinationsparameter heranzuziehen (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015, Weckmann et al. 2019). Dabei wird eine TSAT < 20 % in Kombination mit einem niedrigen Ferritinwert (< 100 ng/ml bei NDD-Patienten, < 200 ng/ml bei HD-Patienten) als Marker für absoluten Eisenmangel, und damit für fehlende Eisenreserven, angesehen (Gaweda 2017, Babitt et al. 2021). Innerhalb der Studien war eine Überprüfung ausreichender Eisenreserven durch die Laborparameter TSAT und Ferritin möglich, sodass ausreichende Eisenspeicher über die konservativen und in den ESA-FI-verankerten Schwellenwerte zu TSAT von $\geq 20\%$ und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert und geprüft wurden (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021).

Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bei identifizierten Studien mit aktiver Vergleichsgruppe (RCT, Roxadustat vs. ESA, ≥ 24 Wo.)

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zunächst neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte, randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) mit Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und einer Studiendauer von über 24 Wo. identifiziert (DOLOMITES, 1517-CL-0310, HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304) (FibroGen 2017b, AstraZeneca 2019b, Chen et al. 2019, FibroGen 2019a, Akizawa et al. 2020, Astellas Pharma Inc. 2020c, FibroGen 2020, Akizawa et al. 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021b, Astellas Pharma Europe B.V. 2021c, Astellas Pharma Europe B.V. 2021d, Astellas Pharma Europe B.V. 2021e, Astellas Pharma Inc. 2021, AstraZeneca AB 2021, Barratt et al. 2021, Charytan et al. 2021, FibroGen Inc. 2021, Provenzano et al. 2021). Weiter wurde eine Publikation zu einer in China durchgeführten, Prüfarzt-initiierten Phase IV Studie (ChiCTR2000035054, RCT, Roxadustat vs. ESA, ≥ 24 Wo.) identifiziert (Hou et al. 2021). Roxadustat ist seit Dezember 2018 für den chinesischen Markt zur Behandlung von Anämie bei DD-CKD zugelassen (FibroGen Inc. 2018).

Die von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien unterschieden sich unter anderem hinsichtlich des Dialysestatus der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses. Die Studien DOLOMITES und 1517-CL-0310 erfassten zu Studienbeginn nicht dialysepflichtige Patienten (NDD). Die anderen sieben Studien erfassten DD-Patienten. Des Weiteren wurden die Studien in unterschiedlichen Regionen durchgeführt. Die Studien DOLOMITES und PYRENEES wurden in Europa durchgeführt, die Studie SIERRAS in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), ROCKIES und HIMALAYAS waren internationale Studien (USA, Europa, Rest der Welt) und die Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304 wurden in Asien durchgeführt. Zusätzlich unterschieden sich die Studien hinsichtlich der ESA-Vorbehandlung. Nur in den Studien DOLOMITES und HIMALAYAS waren ausschließlich Patienten enthalten, die zu Beginn gar nicht oder nur stark eingeschränkt mit ESA vorbehandelt waren. In diesen Korrekturstudien wurde bei den Patienten demnach zum ersten Mal eine Anämie über eine Eisensubstitution hinaus behandelt und ein niedriger Hb-Wert durch die Behandlung zuerst korrigiert und dann in einem Hb-Zielwertbereich gehalten. Im Großteil der Studien (1517-CL-0310, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307) war eine ESA-Vorbehandlung für den Einschluss obligatorisch, sodass im Interventionsarm von einer bestehenden ESA-Behandlung in der Erhaltungsphase auf Roxadustat umgestellt wurde (Umstellungsstudien). Im Vergleichsarm wurde in diesen Studien entsprechenden von einer bestehenden ESA-Behandlung auf eine Behandlung mit einem anderen ESA-Präparat gewechselt oder die bestehende ESA-Behandlung beibehalten. In der Studie ROCKIES gab es keine Einschränkungen bzgl. der ESA-Vorbehandlung (teilweise Korrekturstudie, teilweise Umstellungsstudie). In der Studie 1517-CL-0304 wurde vor der ersten Dosis eine ESA-Washout-Phase durchgeführt, sodass diese Studie nicht klar zugeordnet werden konnte (Korrekturstudie oder Umstellungsstudie). Die Prüfarzt-initiierte Studie ChiCTR2000035054 wurde in China durchgeführt und schloss DD-Patienten die PD erhielten ein. Dabei erfolgte im Roxadustat-Arm bei einigen Patienten nach ESA-Vorbehandlung eine Umstellung der Behandlung auf Roxadustat, sowie bei einigen nicht ESA-vorbehandelten Patienten eine initiale Behandlung mit Roxadustat (teilweise Korrekturstudie, teilweise Umstellungsstudie). Im ESA-Arm wurde eine bestehende ESA-Behandlung beibehalten.

Die Studien wurden entsprechend ihrer Übereinstimmung mit in den FI von Roxadustat und ESA genannten Kriterien, z. B. bezüglich Anwendungsgebiet sowie zulassungskonformer Behandlung geprüft (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Gemäß Vorgabe des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.07.2017, dass die Angaben der jeweiligen FI zu berücksichtigen sind (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017), wurde insbesondere die zulassungskonforme Dosierung von Roxadustat bzw. ESA, das Vorliegen von ausreichenden Eisenreserven zu Behandlungsbeginn, sowie die Übereinstimmung zwischen weiteren Vorgaben in Studienprotokollen und den entsprechenden Vorgaben in den FI betrachtet. Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar, sodass lediglich eine begrenzte quantitative und qualitative Prüfung möglich war.

Quantitative Prüfung – Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben

Bereits nach Prüfung der FI-konformen Dosierung von Roxadustat zeigte sich, dass diese über die Studien hinweg bei vielen Patienten nicht den Vorgaben der Zulassung entsprach. Bei der Studie FGCL-4592-806 und der Studie ChiCTR2000035054 ist jeder Patient im Roxadustat-Arm mit $KG \geq 60$ kg mit 120 mg und damit nicht FI-konform behandelt worden. Weiter betrug das maximale KG gemäß Einschlusskriterien der Studien 100 kg, sodass alle Patienten der Studie ChiCTR2000035054 ohne ESA-Vorbehandlung im Roxadustat-Arm eine nicht FI-konforme Initialdosis von entweder 100 oder 120 mg – statt der vorgegebenen 70 mg – erhielten. Auch für alle ESA-vorbehandelten Patienten < 60 kg KG wurde in beiden Studien eine nicht zulassungskonforme Roxadustat-Dosierung ohne weiterführende Analyse angenommen, dies war v. a. darin begründet, dass trotz einer Umstellung von ESA auf Roxadustat eine KG-abhängige Festlegung der ersten Studiendosis erfolgte und die Dosis der ESA-Vorbehandlung nicht zur Festlegung einer Äquivalenzdosis herangezogen wurde. Für die Studie 1517-CL-0304 wurde eine nicht zulassungskonforme ESA-Dosierung ohne weiterführende Analyse angenommen, da die erste Darbepoetin alfa-Dosis, sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der obligatorischen ESA-Vorbehandlung, in einer fixen Dosierung von 20 µg einmal pro Woche initiiert wurde (Tabelle 4-2). Über alle von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien hinweg zeigte sich, dass ein großer Teil der Patienten zu Baseline über unzureichende Eisenreserven verfügte und somit dieser Aspekt der Einschlusskriterien bzgl. zulassungskonformer Behandlung mit Prüf- bzw. Vergleichsintervention wiederholt verletzt wurde (Tabelle 4-2). Auch die verfügbaren Patientencharakteristika zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 weisen darauf hin, dass max. 76,7 % (99/129) der Patienten zu Baseline über ausreichende Eisenreserven verfügen konnten.

Die gleichzeitige Anwendung der Kriterien gemäß Roxadustat-FI, sowohl zur zulassungskonformen Dosierung als auch zur ausreichenden Eisenreserve zu Baseline, zeigten, dass in den Roxadustat-Armen der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien als auch für die Prüfarzt-initiierte Studie deutlich weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten beide Kriterien für eine zulassungskonformen Behandlung erfüllten. Die Anwendung des Kriteriums zu ausreichenden Eisenreserven für eine zulassungskonforme Behandlung in den ESA-Armen führte sowohl bei sechs der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien als auch bei der Prüfarzt-initiierten Studie zu der Schlussfolgerung, dass die Zielpopulation bzgl. der zVT nicht ausreichend in den Studienpopulationen abgebildet war (Tabelle 4-2).

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

Tabelle 4-2: Anwendung der Einschlusskriterien bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit zu bewertendem Arzneimittel und zVT (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT

Studie	Patienten in Studien, N (% der ITT-Population)							
	ITT-Population		Quantitative Prüfung bzgl. zulassungskonformer Intervention bzw. Vergleichstherapie					
			Dosierung gemäß Roxadustat- bzw. ESA-FI		Ausreichende Eisenreserven zu Baseline ^a		Alle Kriterien erfüllt ^b	
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA ^c	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA
DOLOMITES (1517-CL-0610)	323 (100)	293 (100)	134 (41,5)	293 (100)	177 (54,8)	149 (50,9)	65 (20,1)	149 (50,9)
1517-CL-0310	132 (100)	131 (100)	111 (84,1)	131 (100)	69 (52,3)	66 (50,4)	58 (43,9)	66 (50,4)
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	522 (100)	521 (100)	216 (41,4)	521 (100)	405 (77,6)	406 (77,9)	180 (34,5)	406 (77,9)
ROCKIES (D5740C00002)	1.051 (100)	1.055 (100)	655 (62,3)	1.055 (100)	903 (85,9)	895 (84,8)	581 (55,3)	895 (84,8)
SIERRAS (FGCL-4592-064)	370 (100)	371 (100)	55 (14,9)	371 (100)	360 (97,3)	363 (97,8)	54 (14,6)	363 (97,8)
PYRENEES (1517-CL-0613)	415 (100)	421 (100)	164 (39,5)	421 (100)	343 (82,7)	358 (85,0)	132 (31,8)	358 (85,0)
FGCL-4592-806	204 (100)	101 (100)	0 ^d	101 (100)	142 (69,6)	66 (65,4)	0 ^d	66 (65,3)
1517-CL-0307	151 (100)	152 (100)	101 (66,9)	152 (100)	44 (29,1)	48 (31,6)	29 (19,2)	48 (31,6)
1517-CL-0304	98 (100)	32 (100)	32 (32,7)	0 ^e	70 (71,4)	22 (68,8)	23 (23,5)	0 ^e
ChiCTR 2000035054	86 (100)	43 (100)	0 ^f	43 (100)	Max. 66 (76,7) ^g	Max. 33 (76,7) ^g	0 ^f	Max. 33 (76,7) ^g

a: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn erforderlich. Die Operationalisierung erfolgte anhand von Laborparametern (TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml) basierend auf aktueller medizinischer Praxis.

b: Anzahl Patienten, bei denen die Kriterien bzgl. Dosierung (nur Roxadustat) und ausreichende Eisenreserven zu Baseline erfüllt waren.

c: Überprüfung auf zulassungskonforme Dosierung der zVT ESA erfolgte qualitativ, da eine quantitative Prüfung anhand der Studiendaten nicht möglich war. Gründe dafür waren u. a. Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern und Unsicherheiten in der Studiendaten bzgl. der Dosisfrequenzen sowie fehlende Daten zum KG im

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

Studie	Patienten in Studien, N (% der ITT-Population)						
	ITT-Population		Quantitative Prüfung bzgl. zulassungskonformer Intervention bzw. Vergleichstherapie				
			Dosierung gemäß Roxadustat- bzw. ESA-FI		Ausreichende Eisenreserven zu Baseline ^a		Alle Kriterien erfüllt ^b
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA ^c	Roxadustat	ESA	Roxadustat
<p>Studienverlauf</p> <p>d: In die Studie FGCL-4592-806 wurden Patienten mit ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg Roxadustat als Initialdosis. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden müssen. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Max. 17 Patienten (8 %) im Roxadustat-Arm hätten unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) erhalten können. Eine separate Analyse für diese Patienten wurde nicht durchgeführt, es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>e: Im Studienprotokoll vorgegebene erste ESA-Dosis wurde entgegen den FI-Vorgaben weder KG-abhängig noch anhand einer ESA-Vorbehandlung festgelegt. Eine separate Analyse für welche Patienten die fixe 20 µg Darbepoetin alfa/Wo. (44,4 kg KG oder äq. 4.000 IE rHuEPO/Wo.) zulassungskonform war, wurde nicht durchgeführt. Es wurde angenommen, dass kein Patient im ESA-Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>f: In die Prüfärzt-initiierte Studie ChiCTR2000035054 wurden Patienten mit und ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten im Interventionsarm 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg Roxadustat als Initialdosis. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Das maximale KG gem. Einschlusskriterien der Studie betrug 100 kg, sodass alle 19/86 (22,1 %) Patienten im Roxadustat-Arm ohne ESA-Vorbehandlung eine nicht FI-konforme Initialdosis erhielten. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht für 67/86 (87,9 %) ESA-vorbehandelte Patienten im Roxadustat-Arm den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden sollen. Die vorliegenden Daten ermöglichen aufgrund fehlender Informationen zur Dosis der ESA-Vorbehandlung, sowie der initialen Dosis, keine Analyse, für wie viele der ESA-vorbehandelten Patienten im Roxadustat-Arm unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) vorlag. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>g: Der Publikation Hou et al. 2021 können nur Angaben zur Anzahl Patienten mit TSAT > 20 % entnommen werden. Die tatsächliche Anzahl an Patienten mit ausreichenden Eisenreserven (TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml) kann niedriger liegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, FibroGen 2017c, FibroGen 2017d, Amgen Inc 2018, AstraZeneca 2018, Astellas Pharma Inc. 2020d, Astellas Pharma GmbH 2021b, Astellas Pharma GmbH 2021a, Hou et al. 2021)</p>							

Qualitative Prüfung – Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben

Die detaillierte Operationalisierung einer quantitativen Zulassungskonformitätsprüfung anhand von Studiendaten erwies sich nicht für alle Aspekte eines Abgleiches von Studienpopulation und Zielpopulation umsetzbar. Aufgrund dessen wurde ergänzend zu der in Tabelle 4-2 dargestellten quantitativen Prüfung der Zulassungskonformität bzgl. Dosierung der Intervention und einer ausreichenden Eisenreserve vor Behandlungsbeginn, qualitativ geprüft, inwieweit die Vorgaben zu zulassungskonformer Population und zulassungskonformer Behandlung mit Roxadustat bzw. ESA zwischen den jeweiligen Studienprotokollen und den FI übereinstimmen (Tabelle 4-3) (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, FibroGen 2017c, FibroGen 2017d, Astellas Pharma Inc. 2018b, AstraZeneca 2018, Hexal AG 2019, Astellas Pharma Inc. 2020d, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Zur qualitativen Prüfung der Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar.

Zulassungskonforme Population: Symptomatische Anämie

Eine Behandlung mit Roxadustat oder der zVT ESA ist nur bei symptomatischer renaler Anämie indiziert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Es entspricht den Leitlinien und FI im Anwendungsgebiet der renalen Anämie, dass Behandlungsentscheidungen bzgl. Therapiestart, -wechsel oder -anpassungen basierend auf definierten Zielwerten – insbesondere bzgl. des Hb-Wertes – als auch basierend auf klinischen Gesichtspunkten getroffen werden sollten (KDIGO 2012, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Im Rahmen dieser Entscheidungen berücksichtigt der behandelnde Arzt die durch die Chronizität der Erkrankung auftretenden Unterschiede in der Symptomatik. Die renale Anämie wurde in den klinischen Studien zu Roxadustat labordiagnostisch über den Hb-Wert zu Baseline definiert. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien waren so gewählt, dass sie eine anämische CKD-Population widerspiegeln, die eine über die Eisensubstitution hinausgehende Behandlung der Anämie benötigt. Die Symptomatik der Anämie zu Studienbeginn wurde in den Studien jedoch weder systematisch erhoben noch überprüft oder dokumentiert. Für die genannten RCT mit aktiv-kontrolliertem Vergleichsarm und einer Studiendauer von 24 oder mehr Wochen ist entsprechend nicht sicher zu klären, ob die Studienpopulationen die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet (Patienten mit symptomatischer renaler Anämie) abbilden.

Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat

Bei der qualitativen Prüfung aller neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien sowie der Prüfarzt-initiierten Studie auf zulassungskonforme Dosierung von Roxadustat ergaben sich zwischen Studienprotokollen und den deutschen FI Differenzen:

- In den Korrekturstudien (DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES) wurde die Initialdosis anhand von nicht zulassungskonformen Körpergewichtskategorien definiert. Der Trennpunkt der Kategorien (70 mg TIW bei niedrigerem KG, 100 mg TIW bei höherem KG) lag in den Studien bei 70 kg KG – zulassungskonform ist ein Trennpunkt bei 100 kg KG.

- In einigen der Umstellungsstudien (1517-CL-0310, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, sowie ChiCTR2000035054) waren die Vorgaben zur Äquivalenzdosis für Roxadustat in unterschiedlichen Aspekten nicht konform zum FI-Konvertierungsschema (Tabelle 4-22).
- In keiner der Umstellungsstudien mit DD-Patienten (ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304, sowie ChiCTR2000035054) wurde im Rahmen der Rekrutierung systematisch geprüft, ob bei Einschluss der Patienten valide klinische Gründe für eine Umstellung von ESA auf Roxadustat vorlagen.
- In der Studie 1517-CL-0304 ist aufgrund der ESA-Washout-Phase unklar, wie die erste Roxadustat-Dosis festzulegen war. Es wurde jedoch in dieser Studie die erste Dosis sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der ESA-Vorbehandlung, im Rahmen der Randomisierung auf eine der drei Roxadustat-Arme (50, 70, 100 mg) definiert.
- In den Studien 1517-CL-0310 und FGCL-4592-806 entsprachen die Dosisanpassungsregeln nur teilweise den FI-Vorgaben, in den Studien 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304 waren die Dosisanpassungsregeln nicht konform zur Roxadustat-FI (Tabelle 4-7). So wurden Hb-Wertkategorien, welche Dosisanpassungen auslösten, anders definiert als in der FI (1517-CL-0310, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304) oder die Hb-Wertveränderung, die Dosisanpassungen auslösten, war niedriger (1517-CL-0304). Dosisanpassungsregeln waren anhand der verfügbaren Informationen für die Studie ChiCTR2000035054 nicht auf FI-Konformität prüfbar.

Zulassungskonforme Vergleichstherapie: Dosierung ESA

Bei der qualitativen Prüfung aller neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien auf zulassungskonforme Dosierung von ESA ergaben sich zwischen Studienprotokollen und den deutschen FI Differenzen.

- In den Umstellungsstudien 1517-CL-0310 und 1517-CL-0307 war die Äquivalenzdosis für Darbepoetin alfa gemäß Studienprotokoll nicht vollständig konform zu den entsprechend über Konvertierungsfaktoren gemäß FI berechneten Dosierungen (Tabelle 4-23).
- In der Studie 1517-CL-0304 ist aufgrund der ESA-Washout-Phase unklar, wie die erste ESA-Dosis festzulegen war. Es wurde jedoch in dieser Studie die erste Dosis sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der ESA-Vorbehandlung, im Rahmen der Randomisierung auf eine der drei Roxadustat-Arme bzw. den ESA-Arm (20 µg Darbepoetin alfa/Wo.) definiert. Bei Berücksichtigung der deutschen FI würde eine Initialdosis von 20 µg Darbepoetin alfa/Wo. einem KG von 44,4 kg entsprechen ($20 \mu\text{g}/0,45 \mu\text{g pro kg KG} = 44,4 \text{ kg KG}$) oder einer vorangegangenen Äquivalenzdosis Epoetin alfa von 4.000 IE/Wo. ($20 \mu\text{g} \times 200 \text{ IE}/\mu\text{g pro Wo.} = 4.000 \text{ IE/Wo.}$).

- Studien, die ganz oder teilweise in den USA durchgeführt wurden (HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS), unterschieden sich für in USA-ingeschlossene Patienten v. a. durch eine in den Studienprotokollen vorgegebene länderspezifische Epoetin alfa-Dosierung gemäß USA-FI von der Epoetin alfa-Behandlung gemäß deutscher Zulassung. Eine Berücksichtigung der USA-FI beinhaltet u. a., dass bei einer ESA-Behandlung inkl. entsprechender Dosisanpassungen ein nicht EU-zulassungskonformer Hb-Zielwertbereich von 10 – 11 g/dl gilt und gemäß Warnhinweis insbesondere eine Überschreitung der oberen Grenze zu vermeiden ist (Amgen Inc 2018).
- In den Studien 1517-CL-0310, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304 waren die Dosisanpassungsregeln nicht konform zu den ESA-FI. So erfüllten die Dosisschritte in den drei Studien nicht die FI-Vorgaben einer Dosisanpassung in ca. 25 %igen Dosisschritten oder die Hb-Wertveränderung, die Dosisanpassungen auslösten, war niedriger (1517-CL-0304).

Die verfügbaren Angaben zur ESA-Dosierung in der Publikation zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 ermöglichten nur eine eingeschränkte Bewertung, ob eine zulassungskonforme ESA-Behandlung erfolgte (Hou et al. 2021).

Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn

Gemäß der qualitativen Prüfung aller neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien auf zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie bzgl. ausreichender Eisenreserven vor Behandlungsbeginn waren bei konservativer Operationalisierung ($\geq 20\%$ TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml) ausreichende Eisenreserven gemäß Ein-/Ausschlusskriterien nur in der Studie PYRENEES sichergestellt. In anderen Studien wurden entsprechende Kriterien weniger konservativ oder gar nicht definiert oder galten im Rahmen von Protokollamendments nur für einen Teil der eingeschlossenen Patienten. Eine orale Eisensubstitution war in allen Studien möglich, wurde aber nicht in allen Studien bei Eisenmangel zu Behandlungsbeginn obligatorisch gefordert oder überprüft. Die verfügbaren Angaben zu Eisenreserven in der Publikation zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 ermöglichten nur eine eingeschränkte qualitative Bewertung dieses Aspektes. Es wird angenommen, dass für diese Studie keine entsprechenden Ein-/Ausschlusskriterien galten (Hou et al. 2021).

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

Tabelle 4-3: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	Zulassungskonforme Intervention Roxadustat						Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA				
	Initialdosis	Äquivalenzdosis	Umstellung klinisch indiziert	Maximaldosis	Dosisanpassung	Eisenreserven/-behandlung	Initialdosis	Äquivalenzdosis	Maximaldosis	Dosisanpassung	Eisenreserven/-behandlung
DOLOMITES	∅	n. a.	n. a.	✓	✓	∅	✓	n. a.	✓	✓	∅
1517-CL-0310	n. a.	∅	n. a.	✓	(∅)	∅	n. a.	∅	✓	∅	∅
HIMALAYAS	∅	n. a.	n. a.	✓	✓	∅	(∅)	n. a.	(∅)	(∅)	∅
ROCKIES	∅	✓	∅	✓	✓	∅	(∅)	(∅)	(∅)	(∅)	∅
SIERRAS	n. a.	✓	∅	✓	✓	∅	n. a.	(∅)	(∅)	(∅)	∅
PYRENEES	n. a.	∅	∅	✓	✓	✓	n. a.	✓	✓	✓	✓
FGCL-4592-806	n. a.	∅	∅	(∅)	(∅)	∅	n. a.	✓	✓	(∅)	∅
1517-CL-0307	n. a.	∅	∅	(∅)	(∅)	∅	n. a.	∅	(∅)	∅	∅
1517-CL-0304	n. a.	∅	∅	(∅)	∅	∅	n. a.	∅	(∅)	∅	∅
ChiCTR2000035054	∅	∅	∅	n. b.	n. b.	∅	∅	✓	n. b.	n. b.	∅

✓: entspricht FI-Vorgaben, (∅): weicht teilweise von FI-Vorgaben ab, ∅: systematische Abweichung zu FI-Vorgaben, n. a.: nicht anwendbar, n. b.: nicht bestimmbar

Geprüft wurde auf Übereinstimmung von Studienprotokollen bzw. Vollpublikation und FI-Vorgaben unter Berücksichtigung der gemäß FI relevanten Studiencharakteristika (Korrekturstudie vs. Umstellungsstudie, NDD- vs. DD-Patienten):

- Korrekturstudie (DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES, ChiCTR2000035054) oder Umstellungsstudie (1517-CL-0310, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, ChiCTR2000035054). Bei der Studie 1517-CL-0304 ist die Zuordnung trotz obligatorischer ESA-Vorbehandlung aufgrund einer ESA-Washout-Phase unklar.
- Dialysestatus, d. h. NDD- (DOLOMITES, 1517-CL-0310) oder DD-Patienten (HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304, ChiCTR2000035054).

Detaillierte Darstellung der qualitativen Prüfung pro Studie und Kriterium erfolgt in Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-34.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn zu mindestens 80 % der Studienpopulation die Einschlusskriterien #2 und #3 zu Intervention bzw. Vergleichstherapie erfüllt waren (entspricht mindestens 80% Zulassungskonformität bzgl. Intervention bzw. Vergleichstherapie) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). In Tabelle 4-4 findet sich eine zusammenfassende Beurteilung der Prüfung dieser Einschlusskriterien bzw. Zulassungskonformität.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	Zulassungskonformität \geq 80 % anhand quantitativer Prüfung von Studiendaten		Zulassungs- konformität anhand qualitativer Prüfung von Studien- protokollen ^c	Einschluss
	Roxadustat- Behandlung FI-konform ^a	ESA- Behandlung FI-konform ^b		
DOLOMITES	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0310	Nein	Nein	Nein	Nein
HIMALAYAS	Nein	Nein	Nein	Nein
ROCKIES	Nein	Ja	Nein	Nein
SIERRAS	Nein	Ja	Nein	Nein
PYRENEES	Nein	Ja	Nein	Nein
FGCL-4592-806	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0307	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0304	Nein	Nein	Nein	Nein
ChiCTR2000035054	Nein ^d	Nein ^d	Nein ^d	Nein

a: Quantitative Prüfung auf zulassungskonforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis sowie ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat.
b: Quantitative Prüfung auf ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA.
c: Qualitative Prüfung auf zulassungskonforme Population, zulassungskonforme Intervention und Vergleichstherapie.
d: Für die Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich eine Publikation vor. Es handelt sich um eine Prüfärzt- initiierte Phase IV-Studie, welche nach der Zulassung in China und ohne Beteiligung von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführt wurde. Studienunterlagen waren nicht verfügbar. Aus diesem Grund war lediglich eine begrenzte qualitative Prüfung möglich.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In allen neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien sowie in der Prüfarzt-initiierten Studie erfüllten deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI. Eine Zulassungskonformität von weniger als 80 % der Studienpopulation wurde zudem sowohl bei sechs der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien als auch bei der Prüfarzt-initiierten Studie bzgl. der zVT ESA festgestellt. Qualitativ fielen beim Abgleich von Studienprotokollen bzw. der Vollpublikation und der FI für alle Studien systematische Abweichungen bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit Roxadustat bzw. ESA auf. Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf den ITT- bzw. Safety-Populationen der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien werden aus Transparenzgründen ergänzend in einem separaten Anhang 4-G dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnten keine relevanten aktiv-kontrollierten Studien identifiziert werden. Verfügbare Daten aus dem Roxadustat-Studienprogramm sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Roxadustat geeignet. Es wird daher keine Anerkennung eines Zusatznutzen beansprucht.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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.

Roxadustat (Evrenzo™) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Im vorliegenden Nutzendossier soll der medizinische Zusatznutzen von Roxadustat im Vergleich zur zVT ESA (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1) anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017).

Bei Studien, die die Einschlusskriterien für die Studienpopulation bzw. die Prüf- und Vergleichsinterventionen nicht vollständig erfüllten, wurde – soweit anhand vorhandener Datensätze operationalisierbar – geprüft, ob Einschlusskriterien zu Population gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet sowie zur zulassungskonformen Behandlung mit der Intervention Roxadustat und der Vergleichstherapie ESA erfüllt waren. Gemäß Kriterien für den Einschluss von Studien (Allgemeine Methoden 6.0, Abschnitt 9.1.1) wurde eine Studie nur dann für die Nutzenbewertung eingeschlossen, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten das jeweilige Einschlusskriterium bezüglich Intervention oder Vergleichstherapie erfüllt hatten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020).

Im Rahmen der Informationsbeschaffung war die Prüfung der Einschlusskriterien bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Roxadustat-Studien – mit aktiv-kontrolliertem Vergleichsarm und einer Studiendauer über 24 Wo. oder mehr –, sowie einer weiteren Prüfarzt-initiierten Roxadustat-Studie, angezeigt. Diese Studien wurden entsprechend bezüglich ihrer Übereinstimmung mit den in der FI von Roxadustat und ESA genannten Kriterien, z. B. bezüglich Anwendungsgebiet und zulassungskonformer Behandlung, geprüft (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a).

Die Bewertung soll soweit möglich anhand von aussagekräftigen Ergebnissen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten erfolgen:

Morbidität

- Hämatologisches Ansprechen
- Vermeidung von Erythrozytentransfusion
- Vermeidung von iv Eisensubstitution
- Veränderung der EQ-5D VAS
- Verbesserung im PGIC

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verbesserung im FACT-An
- Veränderung des SF-36

Sicherheit

- Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse als kombinierter Endpunkt MACE mit den Einzelkomponenten:
 - Tod jeglicher Ursache
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
- Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse als kombinierter Endpunkt MACE+ mit den Einzelkomponenten:
 - Tod jeglicher Ursache
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris
 - Hospitalisierung für kongestive Herzinsuffizienz

- UE
 - Jegliches UE
 - Schweres UE, d. h. mit Grad ≥ 3 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Tod aufgrund von UE
 - UE von besonderem Interesse
 - Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse
 - Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome
 - Akute Pankreatitis
 - Rhabdomyolyse/Myopathie
 - Netzhauterkrankungen
 - Bösartige Tumore
 - (Nicht-)hämatologische bösartige Tumore
 - Lungenembolie
 - Tiefe Venenthrombose
 - Ergänzende Detaildarstellung nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) für:
 - UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in min. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm
 - Schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in min. einem Studienarm
 - SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in min. einem Studienarm
 - Therapieabbruch aufgrund von UE

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.

Für die Suche nach Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Roxadustat wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Studienpopulation gemäß Anwendungsgebiet: <ul style="list-style-type: none"> Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD 	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß FI (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)
2	Intervention	Roxadustat, Dosierung gemäß FI (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a) <ul style="list-style-type: none"> <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)</u>^{a,b} <ul style="list-style-type: none"> 3 × 70 mg/Wo. bei KG < 100 kg; 3 × 100 mg/Wo. bei KG ≥ 100 kg <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)</u>^{a,b} <ul style="list-style-type: none"> 3 × 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. 3 × 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. 3 × 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. 3 × 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt	Intervention abweichend.	Roxadustat ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Behandlung bzgl. Dosierung und ausreichender Eisenreserven als Voraussetzung vor Einleitung der Therapie sind zu berücksichtigen.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		<p>werden, allerdings ist eine Umstellung von DD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von NDD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg (400 mg nur bei DD-Patienten) ○ Dosis sollte nicht öfter als einmal alle 4 Wo. angepasst werden, außer bei einem Anstieg des Hb-Werts um mehr als 2 g/dl innerhalb eines 4-Wo.-Zeitraums, in welchem Fall die Dosis sofort um einen Schritt verringert werden sollte. • <u>Maximaldosis^b</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 mg/kg KG, jedoch maximal <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 × 300 mg/Wo. bei NDD-Patienten ▪ 3 × 400 mg/Wo. bei DD-Patienten • <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn^b</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml^c 		

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	Vergleichstherapie (zVT)	<p>Ein ESA, Dosierung gemäß entsprechender FI (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Epoetin alfa: 3 × 50 IE/kg KG/Wo. ○ Darbepoetin alfa: 1 × 0,45 µg/kg KG/Wo.^d • <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa: unveränderte Dosis (IE/Wo. bzw. µg/2 Wo.) der vorangegangenen und fortgesetzten Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa^e ○ Epoetin alfa: Dosis (IE/Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit Darbepoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)^f ○ Darbepoetin alfa: Dosis (µg/2 Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)^g • <u>Maximaldosis^h</u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 300 IE/kg KG/Wo. bei HD-Patienten ○ 50 IE/kg KG/Wo. bei PD-Patienten ○ 3 × 150 IE/kg KG/Wo., 1 × 240 IE/kg KG/Wo (Max. 20.000 IE) oder 1 × 480 IE/kg KG alle 2 Wo. (Max. 40.000 IE) bei NDD-Patienten • <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Ein anhaltender Hb-Wert > 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert > 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 	Vergleichstherapie abweichend	<p>Erfüllung der Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 VerfO (siehe Modul 3) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017)</p> <p>FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Behandlung bzgl. Dosierung und ausreichender Eisenreserven als Voraussetzung vor Einleitung der Therapie sind zu berücksichtigen. Relevanz für den Versorgungsalltag</p> <p>Empfohlen in den relevanten Leitlinien</p>

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		<p>12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.</p> <p>Darbepoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl ○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg < 1,0 g/dl ▪ Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg $\geq 2,0$ g/dl ▪ Bei einem Hb-Wert > 12 g/dl sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg sollte die Dosis um ca. 25 % reduziert werden. ▪ Wenn der Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis der Hb-Wert sinkt. Danach Behandlung mit ca. 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen. • <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn^b</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml^c 		
4	Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 Verfo
5	Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß §5 Absatz 3 Verfo

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	Studiendauer	Min. 24 Wo.	Weniger als 24 Wo.	Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wo. als notwendig erachtet.
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenzbeitrag, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
8	Sprache	Englisch/Deutsch	Kein Englisch/Deutsch	

a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurde abgeglichen mit erster Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien durch KG zu Baseline (Korrekturstudien) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. Vgl. hierzu Angaben im Textabschnitt: „Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie“.

b: Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgabe wurde quantitativ für jeden Studienteilnehmer geprüft.

c: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.

d: Alternative Initialdosis bei NDD-Patienten möglich, vgl. Angaben im Textabschnitt „Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat“.

e: Dosisanpassungen einer bestehenden ESA-Behandlung in der Erhaltungsphase durften nur basierend auf Hb-Wertveränderungen oder bei Änderungen der Applikationshäufigkeit oder -art erfolgen.

f: rHuEPO bzw. Epoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 1. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.

g: Darbepoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 2. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.

h: Für Darbepoetin alfa wird in der FI keine spezifische Maximaldosis genannt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)

Quantitative und qualitative Prüfung: Übereinstimmung von Studiendaten bzw. -protokoll und FI-Vorgaben

Es wurde sowohl quantitativ anhand von Studiendaten als auch qualitativ anhand der Vorgaben in den Studienprotokollen geprüft, inwieweit die Abweichungen zur Zulassungspopulation bzw. der zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie gemäß der entsprechenden FI vorlagen (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, FibroGen 2017c, FibroGen 2017d, Astellas Pharma Inc. 2018b, AstraZeneca 2018, Hexal AG 2019, Astellas Pharma Inc. 2020d, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar, sodass lediglich eine begrenzte quantitative und qualitative Prüfung möglich war.

Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat

Der Beurteilung der zulassungskonformen Behandlung der Patienten in den Studien wurden die Angaben in der deutschen FI zu Roxadustat zugrunde gelegt (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Bei der zulassungskonformen Dosis von Roxadustat wird innerhalb der FI zwischen Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine ESA-Therapie erhielten (Initialdosis) und Patienten, die gegenwärtig ESA erhalten (Äquivalenzdosis), differenziert. Erstere beginnen abhängig vom KG mit einer Initialdosis von 70 mg ($KG < 100$ kg) bzw. 100 mg ($KG \geq 100$ kg) TIW. Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von NDD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren. Bei einem Wechsel von ESA auf Roxadustat wird die entsprechende Äquivalenzdosis je nach Art und durchschnittlicher Dosis der vorangegangenen ESA-Therapie in einem Dosierungsschema vorgegeben (Tabelle 4-6). Weiter gelten laut FI-Vorgaben zur Maximaldosis für eine Roxadustat-Behandlung. Diese liegt bei 3 mg/kg KG TIW, jedoch maximal 300 mg TIW (NDD-Patienten) bzw. 400 mg TIW (DD-Patienten). Die zulassungskonforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurde anhand von Studiendaten zur ersten Dosis nach Randomisierung quantitativ überprüft. Diese erste Dosis wurde in den Studien i. d. R. analog zu den FI-Vorgaben erst nach frühestens vier Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt. Weitere Vorgaben zur Dosierung von Roxadustat aus der FI z. B. bzgl. Dosisanpassungen auf Basis der Veränderungen des Hb-Wertes im Therapieverlauf wurden ebenfalls geprüft (Tabelle 4-7). Allerdings erwies sich die detaillierte Operationalisierung einer Zulassungskonformitätsprüfung anhand von Studiendaten in diesen Punkten als nicht umsetzbar, sodass diese im Rahmen einer qualitativen Prüfung Berücksichtigung fanden. Zusammenfassend berücksichtigt die Beurteilung der zulassungskonformen Dosierung mit Roxadustat die Initial- bzw. Äquivalenzdosis, sowie die Maximaldosis anhand von Studiendaten, sowie weiterer Punkte anhand eines qualitativen Abgleiches zwischen Studienprotokoll und FI.

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

Tabelle 4-6: Spezifische Vorgaben zur Äquivalenzdosis von Roxadustat nach ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) gemäß Roxadustat-FI

Äquivalenzdosis von Roxadustat (TIW)	Durchschnittliche Dosis der ESA-Vorbehandlung		
	Epoetin (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)
70 mg	< 5.000	< 25	< 80
100 mg	5.000 – < 8.000	25 – < 40	80 – 120
150 mg	> 8.000 – 16.000	40 – 80	> 120 – 200
200 mg	> 16.000	> 80	> 200

Gemäß den Vorgaben der FI von Roxadustat können Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von NDD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)

Tabelle 4-7: Spezifische Vorgaben zu Dosisanpassungen abhängig vom Hb-Wert gemäß Roxadustat-FI

Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. (g/dl) ^a	Aktueller Hb-Wert (g/dl)			
	< 10,5	10,5 – 11,9	12,0 – 12,9	≥ 13,0
> +1,0	Keine Änderung	↓	↓	Einnahme unterbrechen, Hb-Wert überwachen und Einnahme mit einer um 2 Schritte verringerten Dosis fortsetzen, wenn der Hb bei unter 12,0 g/dl liegt.
-1,0 – 1,0	↑	Keine Änderung	↓	
< -1,0	↑	↑	Keine Änderung	

↑: Erhöhung um eine Dosisstufe. ↓: Reduktion um eine Dosisstufe.

Die Roxadustat-Dosis sollte nicht öfter als einmal alle 4 Wo. angepasst werden, außer bei einem Anstieg des Hb-Werts um mehr als 2 g/dl innerhalb eines 4-Wo.-Zeitraums, in welchem Fall die Dosis sofort um einen Schritt verringert werden sollte.

a: Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. = (aktueller Hb-Wert) – (Hb-Wert von vor 4 Wochen).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)

Zulassungskonforme Vergleichstherapie: Dosierung ESA

Der Beurteilung der zulassungskonformen ESA-Dosierung in den Studien wurden die Angaben in den deutschen FI zugrunde gelegt. Für die in den Studien eingesetzten ESA Epoetin alfa und Darbepoetin alfa wurden stellvertretend die FI von Epoetin alfa Hexal[®] und Aranesp[®] herangezogen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Bei Patienten, die gegenwärtig keine ESA-Therapie erhalten, liegt die empfohlene Initialdosis entsprechend bei 50 IE/kg KG TIW (Epoetin alfa) bzw. bei 0,45 µg/kg KG einmal pro Wo. (Darbepoetin alfa). Bei NDD-Patienten kann Darbepoetin alfa alternativ mit 0,75 µg/kg KG alle zwei Wo. oder mit 1,5 µg/kg KG Darbepoetin alfa einmal monatlich begonnen werden. Bei Umstellung von Epoetin bzw. rekombinantem humanen Erythropoietin (rHuEPO) auf Darbepoetin alfa wird gemäß FI empfohlen die kumulative Epoetin- bzw. rHuEPO-Gesamtdosis in IE, die zuvor über ein bzw. zwei Wo. angewendet wurde durch 200 zu dividieren um die ein- bzw. zweiwöchentliche Äquivalenzdosis von Darbepoetin alfa in µg festzulegen. Eine Umstellung von Darbepoetin alfa oder Epoetin beta pegol auf Epoetin alfa wird in der Epoetin alfa-FI nicht thematisiert. Ggf. zulassungskonforme Äquivalenzdosen bei Wechsel dieser ESA-Behandlungen auf Epoetin alfa können lediglich aus den Angaben der FI zu Darbepoetin alfa und Epoetin beta pegol abgeleitet werden (Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021). Eine obere Grenze der empfohlenen Dosis von Epoetin alfa ist bei HD-Patienten als 300 IE/kg KG pro Wo. angegeben; bei PD-Patienten liegt diese Grenze bei 50 IE/kg KG BIW. Für NDD-Patienten wird als Maximaldosis in der Epoetin alfa-FI eine wöchentliche Gesamtdosis von 150 IE/kg KG angegeben Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden mit den Vorgaben in den Studien zur ersten Dosis nach Randomisierung abgeglichen. Diese Dosis wurde in den Studien i. d. R. analog zu den FI-Vorgaben erst nach frühestens vier Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt. Weiterhin wurden ein Abgleich mit den FI von Epoetin alfa und Darbepoetin alfa bzgl. Dosisanpassung im Therapieverlauf geprüft (Tabelle 4-8). Die detaillierte Operationalisierung einer Zulassungskonformitätsprüfung anhand von Studiendaten erwies sich als nicht umsetzbar, sodass die genannten Punkte im Rahmen einer qualitativen Prüfung Berücksichtigung fanden. Zusammenfassend berücksichtigt die Beurteilung einer zulassungskonformen Dosierung mit ESA die Initial- bzw. Äquivalenzdosis, die Maximaldosis, sowie weitere Punkte anhand eines qualitativen Abgleiches zwischen Studienprotokoll und FI.

Tabelle 4-8: Spezifische Vorgaben zur zulassungskonformen Vergleichstherapie in deutschen ESA-FI

ESA	Vorgaben zur ESA-Gabe gemäß FI
Darbepoetin alfa	<p>Initialdosis^a, (nicht ESA-vorbehandelte Patienten): iv oder sc 0,45 µg/kg KG/Wo. alternativ nur bei NDD-Patienten, sc 0,75 µg/kg KG alle 2 Wo. oder 1,5 µg/kg KG/Mo.</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Epoetin alfa bzw. rHuEPO-vorbehandelte Patienten): Äquivalenzdosis von Darbepoetin alfa (µg/Wo.) entspricht Quotient der Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.) durch 200, oder Äquivalenzdosis von Darbepoetin alfa (µg/2 Wo.) entspricht Quotient der Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/2 Wo.) durch 200. Patientenindividuelle Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis. Es sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hb-Wert nach Umstellung alle 1 – 2 Wo. kontrolliert werden.</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Darbepoetin alfa-vorbehandelte Patienten): Dosisanpassungen einer bestehenden Darbepoetin alfa Behandlung nur basierend auf Hb-Wertveränderungen oder bei Änderungen der Applikationshäufigkeit oder -art.</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Epoetin beta pegol-vorbehandelte Patienten): Keine Angaben in Darbepoetin alfa-FI enthalten. Gemäß Epoetin beta pegol-FI: Äquivalenzdosis von Darbepoetin alfa (IE/Wo.) entspricht Produktwert der Epoetin beta pegol-Dosis (µg/4 Wo.) mal Faktor 0,2 – 0,3.</p> <p>Maximaldosis: Die maximale Menge von Darbepoetin alfa, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden</p> <p>Dosisanpassungen: Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Nach Initialdosis ist der Hb-Wert jede Wo. oder alle 2 Wo. zu überprüfen, bis er stabil ist. Nach jeder Dosis- oder Behandlungsplananpassung ist der Hb-Wert wöchentlich bzw. alle 2 Wo. zu bestimmen. Änderungen der Dosierung sollten in der Erhaltungsphase der Behandlung nicht öfter als alle 2 Wo. vorgenommen werden. Basierend auf Hb-Wertveränderungen innerhalb von 4 Wo.: Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg ≥ 2,0 g/dl Bei einem Hb-Wert > 12 g/dl sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg sollte die Dosis um ca. 25 % reduziert werden. Wenn der Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis der Hb-Wert sinkt. Danach Behandlung mit ca. 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.</p> <p>Eisenreserven: Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden. Eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 µg/l (≙ 100 ng/ml) bzw. deren TSAT unter 20 % liegt.</p>

ESA	Vorgaben zur ESA-Gabe gemäß FI
Epoetin alfa	<p>Initialdosis^a (nicht ESA-vorbehandelt): NDD- und HD-Patienten: - iv oder sc - 50 IE/kg KG TIW</p> <p>PD-Patienten: - iv oder sc - 50 IE/kg KG BIW</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Epoetin alfa bzw. rHuEPO-vorbehandelt): Dosisanpassungen einer bestehenden Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Behandlung nur basierend auf Hb-Wertveränderungen oder bei Änderungen der Applikationshäufigkeit oder -art.</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Darbepoetin alfa-vorbehandelt): Keine Angaben in Epoetin-FI enthalten. Gemäß Darbepoetin alfa-FI: Äquivalenzdosis von Epoetin alfa (IE/Wo.) entspricht Produktwert der Darbepoetin alfa-Dosis (µg/Wo.) mal Faktor 200.</p> <p>Äquivalenzdosis^a (Epoetin beta pegol-vorbehandelt): Keine Angaben in Epoetin alfa-FI enthalten. Gemäß Epoetin beta pegol-FI: Äquivalenzdosis von Epoetin alfa (IE/Wo.) entspricht Produktwert der Epoetin beta pegol-Dosis (µg/4 Wo.) mal Faktor 40 – 66.</p> <p>Maximaldosis: Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW.</p> <p>Bei NDD-Patienten sollten 150 IE/kg KG TIW, 240 IE/kg KG QW (bis zu einem Maximum von 20.000 IE) oder 1 × 480 IE/kg KG/alle zwei Wo. (bis zu einem Maximum von 40.000 IE) nicht überschritten werden.</p> <p>Dosisanpassungen: Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ein anhaltender Hb-Wert > 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert > 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.</p> <p>Eisenreserven: Andere Ursachen einer Anämie müssen vor Beginn einer Behandlung mit Epoetin alfa sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig muss eine Eisensubstitution erfolgen.</p> <p>Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serumferritinwerte unter 100 ng/ml liegen, wird eine orale Eisen-II-Substitution empfohlen.</p>

ESA	Vorgaben zur ESA-Gabe gemäß FI
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurde abgeglichen mit erster Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung definiert wurde und i. d. R. frühestens nach 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021)</p>	

Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn

Sowohl in der FI der Intervention als auch in den FI zur Vergleichstherapie werden ausreichende Eisenreserven vorausgesetzt. So heißt es in der FI von Roxadustat: „*Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.*“ (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Bei Epoetin alfa findet sich die Vorgabe: „*Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig muss eine Eisensubstitution erfolgen*“ (Hexal AG 2019). Auch für Darbepoetin alfa wird in der FI der Warnhinweis formuliert: „*Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig*“ (Amgen GmbH 2021). Zusätzlich definiert auch der Therapiehinweis des G-BA zu ESA (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), dass vor und während einer Behandlung mit ESA ein Eisenmangel ausgeschlossen sein muss: „*Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011). Zur Diagnostik eines Eisenmangels bei CKD-Patienten wird empfohlen TSAT und Ferritin als Kombinationsparameter heranzuziehen (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015, Weckmann et al. 2019). Dabei wird eine TSAT < 20 % in Kombination mit einem niedrigen Ferritinwert (< 100 ng/ml) als Marker für absoluten Eisenmangel, und damit für fehlende Eisenreserven, angesehen (Gaweda 2017, Babitt et al. 2021). Innerhalb der Studien war eine ausreichende Eisenreserve durch die Laborparameter TSAT und Ferritin abbildbar, sodass ausreichende Eisenspeicher über die konservativen und in den ESA-FI-verankerten Schwellenwerte zu TSAT von $\geq 20\%$ und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert und anhand von Studiendaten geprüft wurden (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Zum Aspekt Eisenreserven und Eisenbegleitbehandlung erfolgte zusätzlich ein qualitativer Abgleich zwischen Studienprotokoll und FI.

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.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach kontrollierten, randomisierten Studien zu Roxadustat wurde am 02.07.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierfür wurde die Suchoberfläche Ovid® verwendet. Die Suche erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung. Die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank angepasst. Die Dokumentation der vollständigen Suchstrategien ist in Anhang 4-A zu finden.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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 (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.

Zur Identifikation von relevanten abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Roxadustat wurden zum Zeitpunkt 02.07.2021 die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu sowie das ICTRP Suchportal der WHO durchsucht. Jedes Studienregister wurde einzeln und mit einer angepassten Suchstrategie durchsucht. Die Suchprofile sind im Anhang 4-B dokumentiert. In den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data (Suchportal der EMA) und AMIce wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien (vgl. Abschnitt 4.2.3.5) gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ 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 Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.07.2021 nach dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat mittels der Suchbegriffe Roxadustat und Evrenzo gesucht.

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 in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen sowie die in der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz in Hinblick auf die in Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Selektion erfolgte hierbei zunächst auf Basis der Titel und Abstracts. Als nicht relevant eingestufte Publikationen und Studien wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen und Studien wurden im nächsten Schritt auf Ebene der Volltexte einer erneuten Relevanzprüfung unterzogen. Abweichende Einschätzungen der beiden Reviewer wurden diskutiert und bei Bedarf zusätzlich ein dritter Reviewer für die Bewertung herangezogen.

Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

Gemäß des Hinweises des G-BA im Beratungsgespräch zu Roxadustat vom 26.06.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-057) wurden die Studienpopulationen mit der Zielpopulation auf Grundlage der Vorgaben der FI abgeglichen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017). Zudem wurden die Studien bezüglich Übereinstimmung mit in den FI von Roxadustat und ESA genannten Kriterien, z. B. bezüglich Behandlung mit Prüf- bzw. Vergleichsintervention (Kriterium #2 und #3), geprüft.

War anhand der Informationen der Volltexte oder Registereinträge nicht abschließend zu klären, ob eine Studie die definierten Einschlusskriterien bzgl. Population bzw. bzgl. Prüf- und Vergleichsintervention ausreichend erfüllt, wurden, wenn möglich, aus internen Datenbanken des pU oder von Kooperationspartnern zusätzliche Informationen in Form von Studienunterlagen und -ergebnissen herangezogen. Zulassungskonformität und Übereinstimmung mit in den FI von Roxadustat und ESA genannten Kriterien, v. a. bezüglich zulassungskonformer Behandlung (Kriterium #2 und #3), wurden im Detail anhand der verfügbaren Studienunterlagen (v. a. Studienprotokolle, Studienberichte und ggf. *Post hoc*-Analysen der Charakteristika der Studienpopulation anhand von Studiendaten) geprüft (siehe Abschnitt 4.2.2). Deskriptive Ergebnisse dieser Prüfung werden in Abschnitt 4.3.1.1.1 dargestellt. Gemäß den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG (Abschnitt 9.1.1) wurden dabei in die Nutzenbewertung nur solche Studien einbezogen, die „zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention (*Interventionsgruppe der Studie*) erfüllen und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention (*Vergleichsgruppe der Studie*)“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). Weiter wurde berücksichtigt, dass es im Weiteren heißt: „Ist in einer Studie eines der beiden Kriterien verletzt, wird die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). Wurde in diesem Rahmen eine Studie auf Ebene der Volltexte oder Registereinträge ausgeschlossen, so wurde dies zusätzlich zum nachgeordneten Ausschlussgrund „Population“, „Intervention“ oder „Vergleichstherapie“ in Form von Fußnoten in Anhang 4-C und Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb nicht vorgenommen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Eine Beschreibung des Designs und der Methodik eingeschlossener Studien wurde deshalb nicht durchgeführt.

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)

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

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

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

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

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Einzelstudien wurde deshalb nicht durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Meta-Analysen wurden deshalb nicht durchgeführt.

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.

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

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Sensitivitätsanalysen wurden deshalb nicht durchgeführt.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Subgruppenanalysen wurden deshalb nicht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 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 4-9: 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
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, aktiv kontrolliert, zVT, Studiendauer ≥ 24 Wo.					
DOLOMITES (1517-CL-0610) NCT02021318	Ja	Ja	Abgeschlossen	2 J.	a) Roxadustat b) Darbepoetin alfa
1517-CL-0310 NCT02988973	Ja	Ja	Abgeschlossen	28 – 52 Wo.	a) Roxadustat b) Darbepoetin alfa

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HIMALAYAS (FGCL-4592-063) NCT02052310	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	1 – 3 J.	a) Roxadustat b) Darbepoetin alfa
ROCKIES (D5740C00002) NCT02174731	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	Bis zu 4 J.	a) Roxadustat b) Epoetin alfa
SIERRAS (FGCL-4592-064) NCT02273726	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	1 – 3 J.	a) Roxadustat b) Epoetin alfa
PYRENEES (1517-CL-0613) NCT02278341	Ja	Ja	Abgeschlossen	1 – 2 J.	a) Roxadustat b) Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa
FGCL-4592-806 NCT02652806	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	30 – 52 Wo.	a) Roxadustat b) Epoetin alfa
1517-CL-0307 NCT02952092	Ja	Ja	Abgeschlossen	24 Wo.	a) Roxadustat b) Darbepoetin alfa
1517-CL-0304 NCT01888445	Ja	Ja	Abgeschlossen	28 Wo.	a) Roxadustat 50 mg b) Roxadustat 70 mg c) Roxadustat 100 mg d) Darbepoetin alfa
Weitere RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
1517-CL-0303 NCT01964196	Ja	Ja	Abgeschlossen	28 Wo.	a) Roxadustat 50 mg b) Roxadustat 70 mg c) Roxadustat 100 mg d) Placebo
FGCL-4592-039	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	36 T.	a) Roxadustat 1 mg/kg b) Roxadustat 2 mg/kg c) Placebo 1 mg/kg d) Placebo 2 mg/kg
FGCL-SM4592-017 NCT00761657	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	16 Wo.	a) Roxadustat 0,25 mg/kg b) Roxadustat 0,5 mg/kg c) Roxadustat 1,0 mg/kg d) Roxadustat 1,5 mg/kg e) Placebo
FGCL-4592-040 NCT01147666	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	16 Wo.	a) Roxadustat in verschiedenen Dosisstufen QIW/BIW/TIW b) Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FGCL-4592-047 NCT01599507	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Roxadustat b) Placebo
FGCL-4592-048 NCT01596855	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	12 Wo.	a) Roxadustat b) Epoetin alfa
FGCL-4592-053 NCT01414075	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	16 Wo.	a) Roxadustat (kein iv Eisen) b) Roxadustat (po Eisen) c) Roxadustat (iv Eisen)
1517-CL-0608 NCT01887600	Ja	Ja	Abgeschlossen	56 – 108 Wo.	a) Roxadustat b) Placebo
D5740C00001 NCT02174627	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	1 – 2 J.	a) Roxadustat b) Placebo
FGCL-4592-060 NCT01750190	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	56 Wo.	a) Roxadustat TIW/QW b) Roxadustat TIW/BIW c) Roxadustat TIW/TIW d) Placebo TIW/QW e) Placebo TIW/BIW f) Placebo TIW/QW
FGCL-4592-808 NCT02652819	Ja	Nein ^a	Abgeschlossen	30 – 62 Wo.	a) Roxadustat b) Placebo
FGCL-4592-818 NCT04059913	Nein	Nein ^a	Laufend	20 – 36 Wo.	a) Roxadustat (niedrige gewichtsbasierte Dosierung) b) Roxadustat (normale gewichtsbasierte Dosierung)
D5741C00002 NCT04655027	Nein	Nein ^a	Laufend	8 – 9 Wo.	a) Roxadustat b) rHuEPO
a: Astellas war an der Studie finanziell beteiligt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 02.07.2021.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, aktiv kontrolliert, zVT, Studiendauer \geq 24 Wo.^a	
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
1517-CL-0310	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
ROCKIES (D5740C00002)	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen das Einschlusskriterium bzgl. der Prüfintervention Roxadustat. Es ist unklar, ob das Einschlusskriterium bzgl. der Vergleichstherapie ESA bei $>$ 80% der eingeschlossenen Patienten erfüllt ist.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen das Einschlusskriterium bzgl. der Prüfintervention Roxadustat. Es ist unklar, ob das Einschlusskriterium bzgl. der Vergleichstherapie ESA bei $>$ 80% der eingeschlossenen Patienten erfüllt ist.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen das Einschlusskriterium bzgl. der Prüfintervention Roxadustat.
FGCL-4592-806	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
1517-CL-0307	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
1517-CL-0304	Weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Einschlusskriterien bzgl. der Prüfintervention Roxadustat bzw. der Vergleichstherapie ESA.
Weitere RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
1517-CL-0303	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-039	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-SM4592-017	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-040	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-047	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-048	Die Studiendauer beträgt $<$ 24 Wo.
FGCL-4592-053	Vergleichstherapie ist Roxadustat in anderer Kombination. Die Studiendauer beträgt $<$ 24 Wo.
1517-CL-0608	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
D5740C00001	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-060	Roxadustat wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosierungshäufigkeit verabreicht. Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-808	Die Vergleichstherapie ist Placebo.
FGCL-4592-818	Vergleichstherapie ist Roxadustat in anderer Dosierung.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D5741C00002	Die Studiendauer beträgt < 24 Wo.
<p>a: Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, aktiv-kontrolliert mit zVT, Studiendauer \geq 24 Wo. wurde eine spezifische Prüfung der Einschlusskriterien bzgl. der Prüf- und Vergleichsintervention durchgeführt, aus der die Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie hervorgeht (vgl. nachfolgende Ausführungen, Zusammenfassung in Tabelle 4-35).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Studien mit aktiver Vergleichsgruppe

In der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, sowie unter den im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliographischen Literaturdatenbanken und klinischen Studienregistern zu selektierenden Studien, wurden zunächst neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte RCT mit aktiv-kontrolliertem Vergleichsarm und einer Studiendauer von 24 Wo. oder mehr identifiziert (DOLOMITES, 1517-CL-0310, HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304) (FibroGen 2017b, AstraZeneca 2019b, Chen et al. 2019, FibroGen 2019a, Akizawa et al. 2020, Astellas Pharma Inc. 2020c, FibroGen 2020, Akizawa et al. 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021b, Astellas Pharma Europe B.V. 2021c, Astellas Pharma Europe B.V. 2021d, Astellas Pharma Europe B.V. 2021e, Astellas Pharma Inc. 2021, AstraZeneca AB 2021, Barratt et al. 2021, Charytan et al. 2021, FibroGen Inc. 2021, Provenzano et al. 2021). Weiter wurde eine Publikation zu einer in China durchgeführten, Prüfarzt-initiierten Phase IV Studie (ChiCTR2000035054, RCT, Roxadustat vs. ESA, \geq 24 Wo.) identifiziert (Hou et al. 2021). Roxadustat ist seit Dezember 2018 für den chinesischen Markt zur Behandlung von Anämie bei DD-CKD zugelassen (FibroGen Inc. 2018).

Die von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien unterschieden sich hinsichtlich des Dialysestatus der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses. Die Studien DOLOMITES und 1517-CL-0310 waren Studien mit NDD-Patienten. Die anderen sieben Studien erfassten DD-Patienten. Des Weiteren wurden die Studien in unterschiedlichen Regionen durchgeführt. Die Studien DOLOMITES und PYRENEES wurden in Europa durchgeführt, die Studie SIERRAS in den USA, ROCKIES und HIMALAYAS waren internationale Studien (USA, Europa, Rest der Welt) und die Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304 wurden in Asien durchgeführt. Zusätzlich unterschieden sich die Studien hinsichtlich der ESA-Vorbehandlung. Nur in den Studien DOLOMITES und HIMALAYAS waren ausschließlich Patienten enthalten, die zu Studienbeginn nicht oder nur stark eingeschränkt mit ESA vorbehandelt waren. In diesen Korrekturstudien wurde bei den Patienten demnach zum ersten Mal eine Anämie über eine Eisensubstitution hinaus behandelt und ein niedriger Hb-Wert durch die Behandlung zuerst korrigiert und dann in einem Hb-Zielwertbereich gehalten. Im Großteil der Studien (1517-CL-0310, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307) war eine ESA-Vorbehandlung für den Einschluss obligatorisch, sodass im Behandlungsarm von einer bestehenden ESA-Behandlung in der Erhaltungsphase auf Roxadustat umgestellt wurde (Umstellungsstudien). Im ESA-Arm wurde in diesen Studien entsprechenden von einer bestehenden ESA-Behandlung auf eine Behandlung mit einem anderen ESA-Präparat gewechselt oder die bestehende ESA-Behandlung beibehalten. In der Studie ROCKIES gab es keine Einschränkungen bzgl. der ESA-Vorbehandlung (teilweise Korrekturstudie, teilweise Umstellungsstudie). Bei der Studie 1517-CL-0304 war die Zuordnung als Umstellungsstudie trotz obligatorischer ESA Vorbehandlung aufgrund einer ESA-Washout-Phase unklar. Die Prüfarzt-initiierte Studie ChiCTR2000035054 wurde in China durchgeführt und schloss DD-Patienten, die PD erhielten, ein. Dabei erfolgte im Roxadustat-Arm bei einigen Patienten nach ESA-Vorbehandlung eine Umstellung der Behandlung, sowie bei einigen nicht ESA-vorbehandelte Patienten eine initiale Behandlung (teilweise Umstellungsstudie, teilweise Korrekturstudie). Im ESA-Arm wurde eine bestehende ESA-Behandlung beibehalten.

Da anhand der Informationen der Volltexte und Registereinträge für diese Studien nicht abschließend zu klären war, ob die Einschlusskriterien ausreichend erfüllt waren und bzgl. Intervention bzw. Vergleichstherapie $\geq 80\%$ Zulassungskonformität bestand, wurden insbesondere Einschlusskriterien bzgl. Population, Intervention und Vergleichstherapie gemäß der Vorgaben in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 genauer untersucht und im Folgenden als Prüfung der Zulassungskonformität dargestellt.

Quantitative Prüfung – Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben

Der Beurteilung der zulassungskonformen Behandlung der Patienten in den Studien wurden die Angaben in der deutschen FI zu Roxadustat bzw. ESA zugrunde gelegt (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a).

Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat

Die Beurteilung der zulassungskonformen Dosierung mit Roxadustat erfolgte bzgl. Initial- bzw. Äquivalenzdosis, sowie Maximaldosis. Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden mit der ersten Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien i. d. R. analog zu den FI-Vorgaben erst nach frühestens vier Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde, abgeglichen (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-21). Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar, sodass lediglich eine begrenzte quantitative Prüfung möglich war (Hou et al. 2021).

Im Resultat zeigte sich, dass die Dosierung von Roxadustat über die Studien hinweg bei vielen Patienten nicht den Vorgaben der Zulassung entsprach und somit dieses Einschlusskriterium verletzt wurde (Tabelle 4-21) (Astellas Pharma GmbH 2021b). Weiterhin ergaben sich folgende Besonderheiten:

- In der Studie FGCL-4592-806 und der Studie ChiCTR2000035054 waren gemäß Studienprotokoll bzw. Vollpublikation KG-abhängig 100 mg TIW (KG < 60 kg) oder 120 mg TIW als Initial- bzw. Äquivalenzdosis möglich (FibroGen 2016). Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg TIW ist generell nicht zulassungskonform. Jeder Patient in den Roxadustat-Armen dieser Studien mit einem KG \geq 60 kg ist mit einer ersten Studiendosis von 120 mg nicht FI-konform behandelt worden. Das maximale KG gemäß Einschlusskriterien der Studien betrug 100 kg, sodass alle Patienten der Studie ChiCTR2000035054 im Roxadustat-Arm ohne ESA-Vorbehandlung (19/86 (22,1 %)) statt 70 mg eine nicht FI-konforme Initialdosis von 100 mg erhielten. Gemäß FI hätte in beiden Studien bei Wechsel von einem ESA eine Roxadustat-Äquivalenzdosis basierend auf der vorangehenden ESA-Dosis bestimmt werden müssen. Max. 17 Patienten (8 %) im Roxadustat-Arm der Studie FGCL-4592-806 hätten unter den Studienvorgaben mit 100 mg TIW eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) erhalten können (Astellas Pharma GmbH 2021a). Für die ESA-vorbehandelten Patienten der Studie ChiCTR2000035054 lagen keine Daten zur Dosis der ESA-Vorbehandlung vor. Eine separate Analyse, wie viele dieser Patienten in diesen Studien tatsächlich die zulassungskonforme Dosierung erhalten hatten, wurde nicht durchgeführt, es wurde stattdessen angenommen, dass kein Patient im Roxadustat-Arm die FI-Vorgaben erfüllte.
- In der Studie 1517-CL-0304 ist aufgrund der ESA-Washout-Phase unklar, wie die erste Dosis festzulegen war (Astellas Pharma Inc. 2014). Es wurde in dieser Studie jedoch die erste Dosis sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der obligatorischen ESA-Vorbehandlung, im Rahmen der Randomisierung auf eine der drei Roxadustat-Arme (50, 70, 100 mg TIW) definiert, u. a. war damit in einem Roxadustat-Arm eine in keinem Fall zulassungskonforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 50 mg Roxadustat TIW vorgegeben.

Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn

Es wurde insbesondere geprüft, ob ein Eisenmangel zu Behandlungsbeginn ausgeschlossen ist. Sowohl in der FI der Intervention als auch in den FI zur Vergleichstherapie werden entsprechend ausreichende Eisenreserven vorausgesetzt (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Innerhalb der von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien war der Status der Eisenspeicher durch die Laborparameter TSAT und Ferritin abbildbar, sodass ausreichende Eisenspeicher über die konservativen Schwellenwerte zu TSAT von ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert und anhand von Studiendaten geprüft wurden (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-21) (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen zu Baseline Patientencharakteristika inkl. der Anzahl an Patienten mit TSAT > 20 % verfügbar (Hou et al. 2021).

Es zeigte sich, dass in acht der neun geprüften von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien ein großer Teil der Patienten zu Baseline über unzureichende Eisenreserven verfügte und somit dieser Aspekt der Einschlusskriterien bzgl. zulassungskonformer Behandlung mit Prüf- bzw. Vergleichsintervention wiederholt verletzt wurde (Tabelle 4-21) (Astellas Pharma GmbH 2021b). Auch die verfügbaren Patientencharakteristika zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 weisen darauf hin, dass max. 76,7 % (99/129) der Patienten zu Baseline über ausreichende Eisenreserven verfügen konnten.

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

Tabelle 4-11: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Initialdosis bei nicht ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg (< 100,0 kg) ○ 100 mg (≥ 100,0 kg) <u>Maximaldosis bei NDD-Patienten:</u> ○ 3,0 mg/kg jedoch maximal 300 mg.	134/323 (41,5)	65/323 (20,1)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	- TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	177/323 (54,8)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	- TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	149/293 (50,9)	149/293 (50,9)
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie DOLOMITES: NDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Patient weist die Diagnose CKD in den KDOQI-Stadien 3, 4 oder 5 mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² auf, erhält keine Dialyse; bestimmt unter Verwendung des Modells der abgekürzten 4-variablen Gleichung in Nierenerkrankungen.)</p> <p>- Korrekturstudie, d. h. nicht ESA vorbehandelt (Ausschlusskriterium 1: Patient hat innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung eine Behandlung mit ESA erhalten.)</p> <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-12: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517-CL-0310

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei NDD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 300 mg.	111/132 (84,1)	58/132 (43,9)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	69/132 (52,3)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	66/131 (50,4)	66/131 (50,4)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-13: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Initialdosis bei nicht ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg (< 100,0 kg) ○ 100 mg (≥ 100,0 kg) <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	216/522 (41,4)	180/522 (34,5)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	405/522 (77,6)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	406/521 (77,9)	406/521 (77,9)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-14: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Initialdosis bei nicht ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po o 70 mg (< 100,0 kg) o 100 mg (≥ 100,0 kg) <u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po o 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo o 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	655/1.051 (62,3)	581/1.051 (55,3)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	903/1.051 (85,9)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	895/1.055 (84,8)	895/1.055 (84,8)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-15: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo ○ 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	55/370 (14,9)	54/370 (14,6)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	360/370 (97,3)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	363/371 (97,8)	363/371 (97,8)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-16: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	164/415 (39,5)	132/415 (31,8)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	343/415 (82,7)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	358/421 (85,0)	358/421 (85,0)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)</p>			

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

Tabelle 4-17: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie FGCL-4592-806

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg	0/204 (0) ^b	0/204 (0)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^c	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	142/204 (69,6)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^c	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	66/101 (65,3)	66/101 (65,3)
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß Studienprotokoll wurden Patienten mit ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten im Interventionsarm 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg Roxadustat als Initialdosis. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat weiter behandelt werden müssen. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Max. 17 Patienten (8 %) im Roxadustat-Arm hätten unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) erhalten können. Eine separate Analyse für diese Patienten wurde nicht durchgeführt, es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>c: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)			

Tabelle 4-18: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517-CL-0307

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po ○ 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo ○ 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	101/151 (66,9)	29/151 (19,2)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	44/151 (29,1)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	48/152 (31,6)	48/152 (31,6)
a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)			

Tabelle 4-19: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie 1517-CL-0304

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 70 mg TIW bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg TIW bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg TIW bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg TIW bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Bei DD-Patienten:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Maximaldosis ○ 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg. 	32/98 (32,7)	23/98 (23,5)
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	70/98 (71,4)	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^b	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	22/32 (68,8)	0/32 (0) ^c
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich (Operationalisierung: TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml).</p> <p>c: Im Studienprotokoll vorgegebene Darbepoetin alfa-Dosis (≙ erste Dosis nach Randomisierung, welche erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.) war fix und entspricht nicht den Vorgaben der deutschen FI.</p>			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b)			

Tabelle 4-20: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben zur zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie – Studie ChiCTR2000035054

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
Zulassungskonforme Intervention Roxadustat			
Roxadustat-Dosierung (Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis im Studienverlauf) ^a	<u>Initialdosis bei nicht ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po o 70 mg (< 100,0 kg) o 100 mg (≥ 100,0 kg) <u>Äquivalenzdosis bei ESA-vorbehandelten Patienten:</u> - TIW, po o 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. <u>Maximaldosis bei DD-Patienten:</u> - 3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	0/86 (0) ^b	0/86 (0) ^b
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat ^c	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	66/86 (76,7) ^d	
Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA			
Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA ^c	TSAT ≥ 20 % <u>und</u> Ferritin ≥ 100 ng/ml	Max. 33/43 (76,7) ^d	Max 33/43 (76,7) ^d

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

Kriterium	Vorgabe gemäß FI	Quantitative Bewertung n/N (% der ITT-Population)	
		Kriterium erfüllt	Alle Kriterien erfüllt
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben in der Vollpublikation zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Gemäß Vollpublikation wurden in die Prüfarzt-initiierte Studie ChiCTR2000035054 Patienten mit und ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten im Interventionsarm 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg Roxadustat als Initialdosis. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Das maximale KG gem. Einschlusskriterien der Studie betrug 100 kg, sodass alle Patienten im Roxadustat-Arm ohne ESA-Vorbehandlung eine nicht FI-konforme Initialdosis erhielten. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht für 67/86 (87,9 %) ESA-vorbehandelte Patienten im Roxadustat-Arm den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden sollen. Die vorliegenden Daten ermöglichen aufgrund fehlender Informationen zur Dosis der ESA-Vorbehandlung, sowie der initialen Dosis, keine Analyse, für wie viele der ESA-vorbehandelten Patienten im Roxadustat-Arm unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) möglich gewesen wäre. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte</p> <p>c: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>d: Der Publikation Hou et al. 2021 können nur Angaben zur Anzahl Patienten mit TSAT > 20 % entnommen werden. Der mittlere Ferritinwert zu Baseline betrug im Roxadustat-Arm 268,8 ± 297,2 ng/ml und im ESA-Arm 257,4 ± 190,8 ng/ml. Die tatsächliche Anzahl an Patienten mit ausreichenden Eisenreserven (TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml) kann demnach niedriger liegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Hou et al. 2021)</p>			

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

Tabelle 4-21: Quantitative Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgaben bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT

Studie	Patienten in Studien, N (% der ITT-Population)							
	ITT-Population		Quantitative Prüfung bzgl. zulassungskonformer Intervention bzw. Vergleichstherapie					
			Dosierung gemäß Roxadustat- bzw. ESA-FI		Ausreichende Eisenreserve zu Baseline ^a		Alle Kriterien erfüllt ^b	
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA ^c	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA
DOLOMITES (1517-CL-0610)	323 (100)	293 (100)	134 (41,5)	293 (100)	177 (54,8)	149 (50,9)	65 (20,1)	149 (50,9)
1517-CL-0310	132 (100)	131 (100)	111 (84,1)	131 (100)	69 (52,3)	66 (50,4)	58 (43,9)	66 (50,4)
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	522 (100)	521 (100)	216 (41,4)	521 (100)	405 (77,6)	406 (77,9)	180 (34,5)	406 (77,9)
ROCKIES (D5740C00002)	1.051 (100)	1.055 (100)	655 (62,3)	1.055 (100)	903 (85,9)	895 (84,8)	581 (55,3)	895 (84,8)
SIERRAS (FGCL-4592-064)	370 (100)	371 (100)	55 (14,9)	371 (100)	360 (97,3)	363 (97,8)	54 (14,6)	363 (97,8)
PYRENEES (1517-CL-0613)	415 (100)	421 (100)	164 (39,5)	421 (100)	343 (82,7)	358 (85,0)	132 (31,8)	358 (85,0)
FGCL-4592-806	204 (100)	101 (100)	0 ^d	101 (100)	142 (69,6)	66 (65,4)	0 ^d	66 (65,3)
1517-CL-0307	151 (100)	152 (100)	101 (66,9)	152 (100)	44 (29,1)	48 (31,6)	29 (19,2)	48 (31,6)
1517-CL-0304	98 (100)	32 (100)	32 (32,7)	0 ^e	70 (71,4)	22 (68,8)	23 (23,5)	0 ^e
ChiCTR 2000035054	86 (100)	43 (100)	0 ^f	43 (100)	Max. 66 (76,7) ^g	Max. 33 (76,7) ^g	0 ^f	Max. 33 (76,7) ^g

a: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Dies wurde mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.

b: Anzahl Patienten, bei denen die Kriterien bzgl. Dosierung (nur Roxadustat) und ausreichende Eisenreserven zu Baseline erfüllt waren.

c: Überprüfung auf zulassungskonforme Dosierung der zVT ESA erfolgte qualitativ, da eine quantitative Prüfung anhand der Studiendaten nicht möglich war. Gründe dafür waren u. a. Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern und Unsicherheiten in der Studiendaten bzgl. der Dosisfrequenzen sowie fehlende Daten zum KG im

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

Studie	Patienten in Studien, N (% der ITT-Population)						
	ITT-Population		Quantitative Prüfung bzgl. zulassungskonformer Intervention bzw. Vergleichstherapie				
			Dosierung gemäß Roxadustat- bzw. ESA-FI		Ausreichende Eisenreserve zu Baseline ^a		Alle Kriterien erfüllt ^b
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA ^c	Roxadustat	ESA	Roxadustat
<p>Studienverlauf.</p> <p>d: In die Studie FGCL-4592-806 wurden Patienten mit ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg Roxadustat als Initialdosis. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden müssen. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Max. 17 Patienten (8 %) im Roxadustat-Arm hätten unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) erhalten können. Eine separate Analyse für diese Patienten wurde nicht durchgeführt. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>e: Im Studienprotokoll vorgegebene erste ESA-Dosis wurde entgegen den FI-Vorgaben weder KG-abhängig noch anhand einer ESA-Vorbehandlung festgelegt. Eine separate Analyse für welche Patienten die fixe 20 µg Darbepoetin alfa/Wo. (44,4 kg KG oder äq. 4.000 IE rHuEPO/Wo.) zulassungskonform war, wurde nicht durchgeführt. Es wurde angenommen, dass kein Patient im ESA-Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>f: In die Prüfarzt-initiierte Studie ChiCTR2000035054 wurden Patienten mit und ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen und erhielten im Interventionsarm 100 mg (KG < 60 kg) oder 120 mg (KG ≥ 60 kg) Roxadustat als Initialdosis. Eine Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg ist generell nicht zulassungskonform. Das maximale KG gem. Einschlusskriterien der Studie betrug 100 kg, sodass alle 19/86 (22,1 %) Patienten im Roxadustat-Arm ohne ESA-Vorbehandlung eine nicht FI-konforme Initialdosis erhielten. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht für 67/86 (87,9 %) ESA-vorbehandelte Patienten im Roxadustat-Arm den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden sollen. Die vorliegenden Daten ermöglichen aufgrund fehlender Informationen zur Dosis der ESA-Vorbehandlung, sowie der initialen Dosis, keine Analyse, für wie viele der ESA-vorbehandelten Patienten im Roxadustat-Arm unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) möglich gewesen wäre. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>g: Der Publikation Hou et al. 2021 können nur Angaben zur Anzahl Patienten mit TSAT > 20 % entnommen werden. Die tatsächliche Anzahl an Patienten mit ausreichenden Eisenreserven (TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml) kann niedriger liegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, FibroGen 2017c, FibroGen 2017d, Amgen Inc 2018, AstraZeneca 2018, Astellas Pharma Inc. 2020d, Astellas Pharma GmbH 2021b, Astellas Pharma GmbH 2021a, Hou et al. 2021)</p>							

Qualitative Prüfung – Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben

Ergänzend zu der in Tabelle 4-21 zusammengefassten quantitativen Prüfung der Zulassungskonformität bzgl. Dosierung der Intervention und einer ausreichenden Eisenreserve vor Behandlungsbeginn, wurde qualitativ geprüft, inwieweit Vorgaben zur zulassungskonformen Population sowie zulassungskonformen Behandlung mit Roxadustat bzw. ESA (Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-34) zwischen den jeweiligen Studienprotokollen und den FI übereinstimmen (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, FibroGen 2017c, FibroGen 2017d, Astellas Pharma Inc. 2018b, AstraZeneca 2018, Hexal AG 2019, Astellas Pharma Inc. 2020d, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Es ergaben sich bei allen Studien Differenzen zwischen Studienprotokoll und den deutschen FI. Zur qualitativen Prüfung der Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar (Hou et al. 2021).

Zulassungskonforme Population: Symptomatische renale Anämie

Eine Behandlung mit Roxadustat oder der zVT ESA ist nur bei symptomatischer renaler Anämie indiziert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien waren so gewählt, dass sie eine anämische CKD-Population widerspiegeln, die eine über die Eisensubstitution hinausgehende Behandlung der Anämie benötigt. Die Symptomatik der Anämie zu Studienbeginn wurde in den Studien jedoch weder systematisch erhoben – bspw. anhand von Patientenfragebögen – noch überprüft oder dokumentiert. Das Kriterium eines deutlich erniedrigten Hb-Wertes (< 10 g/dl) ist ein nicht validierter Surrogatparameter und kann zur Identifizierung symptomatischer Anämiepatienten nicht zuverlässig herangezogen werden (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Für die genannten RCT mit aktiv-kontrolliertem Vergleichsarm und einer Studiendauer von 24 Wo. oder mehr, ist entsprechend nicht sicher zu klären, ob die Studienpopulationen die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD) ausreichend abbilden.

Zulassungskonforme Intervention: Dosierung Roxadustat

Bei der qualitativen Prüfung aller neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien sowie der Prüfarzt-initiierten Studie auf zulassungskonforme Dosierung von Roxadustat (Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-31) ergaben sich unter anderem folgende Differenzen zwischen Studienprotokollen und den deutschen FI:

- In den Korrekturstudien (DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES) wurde die Initialdosis anhand von nicht zulassungskonformen KG-Kategorien definiert. Der Trennpunkt der Kategorien (70 mg TIW bei niedrigerem KG, 100 mg TIW bei höherem KG) lag in den Studien bei 70 kg KG – zulassungskonform ist ein Trennpunkt bei 100 kg KG.

- In einigen der Umstellungsstudien (1517-CL-0310, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, sowie ChiCTR2000035054) war die Äquivalenzdosis für Roxadustat gemäß Studienprotokoll nicht konform zum FI-Konvertierungsschema (Tabelle 4-22):
 - Im Falle der Studie PYRENEES war bei einer vorangehenden ESA-Dosis von äq. < 5.000 IE rHuEpo/Wo. entgegen der Zulassung (70 mg TIW) eine Umstellung auf eine zu hohe Äquivalenzdosis von 100 mg TIW vorgesehen.
 - In den Studien 1517-CL-0310 und 1517-CL-0307 gab es nur zwei Dosiskategorien, welche zudem über einen Cut-off-Wert (äq. 4.500 IE rHuEpo/Wo.) definiert wurden, der im entsprechenden FI-Konvertierungsschema nicht abgebildet ist.
 - In der Studie FGCL-4592-806 wurde die erste Dosis in der Studie trotz obligatorischer ESA-Vorbehandlung über das KG und nicht über ein Konvertierungsschema definiert. Es war außerdem eine in der FI nicht vorgesehene Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 120 mg TIW möglich. Beides galt auch für die Studie ChiCTR2000035054.
- In keiner der Umstellungsstudien mit DD-Patienten (ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304, sowie ChiCTR2000035054) wurde im Rahmen der Rekrutierung systematisch geprüft, ob – wie in der FI vorgegeben – bei Einschluss der Patienten valide klinische Gründe für eine Umstellung von ESA auf Roxadustat vorlagen. Somit wurden in diesen Studien artifizielle Umstellungsszenarien geprüft.
- In der Studie 1517-CL-0304 ist aufgrund der ESA-Washout-Phase unklar, wie die erste Roxadustat-Dosis festzulegen war. Es wurde jedoch in dieser Studie die erste Dosis sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der ESA-Vorbehandlung, im Rahmen der Randomisierung auf eine der drei Roxadustat-Arme (50, 70, 100 mg) definiert, u. a. war damit in einem Roxadustat-Arm eine in keinem Fall FI-konforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 50 mg Roxadustat TIW vorgegeben.
- In den Studien 1517-CL-0310, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304 waren Hb-Cut-off-Werte, welche für die Dosisanpassungsregeln die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Woche definieren (Cut-off-Wert von 11,5 bzw. 12,5 g/dl), unterschiedlich vom entsprechenden Cut-off-Wert in der Dosisanpassungstabelle der Roxadustat-FI (Cut-off-Wert von 11,9 bzw. 12,9 g/dl, Tabelle 4-7). In der Studie FGCL-4592-806 wurde abweichend von der FI die Hb-Wertänderung erstmalig nach fünf Wo. überprüft. Die Dosisanpassungsregeln waren anhand der verfügbaren Informationen für die Studie ChiCTR2000035054 nicht auf FI-Konformität prüfbar.
- In der Studie 1517-CL-0304 lösten gemäß Studienprotokoll schon Veränderungen im Hb-Wert der letzten vier Wochen um $\pm 0,8$ g/dl Dosisanpassungen von Roxadustat aus. In der FI ist der entsprechende Schwellenwert der Veränderungen des Hb-Wertes innerhalb der letzten vier Wochen 1 g/dl.

Zulassungskonforme Vergleichstherapie: Dosierung ESA

Bei der für alle neun Studien durchgeführten qualitativen Prüfung der zulassungskonformen Dosierung von ESA (Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-34) ergaben sich unter anderem folgende Differenzen zwischen Studienprotokollen und den deutschen FI:

- In zwei der Umstellungsstudien (1517-CL-0310, 1517-CL-0307) war die Äquivalenzdosis für Darbepoetin alfa gemäß Studienprotokoll nicht vollständig konform zu den entsprechend über Konvertierungsfaktoren gemäß FI berechneten Dosierungen (Tabelle 4-23). Statt einer genauen Berechnung der Äquivalenzdosis für Darbepoetin alfa wurden Dosisbereiche definiert und kategorisch angewendet. Zudem wurden auch für bestehende Darbepoetin alfa Behandlung Dosisbereiche definiert, um ggf. kategorisch auf eine für die Studie vereinheitlichte Darbepoetin alfa Behandlung (alle zwei Wo.) umzustellen.
- In zwei der Umstellungsstudien (ROCKIES, SIERRAS) ist unklar wie nach Vorbehandlung mit ESA der zweiten Generation (Darbepoetin alfa oder Epoetin beta pegol) eine zulassungskonforme Umstellung auf Epoetin alfa erfolgen soll, da dies nicht in der Epoetin alfa FI festgelegt ist (Tabelle 4-24). Der in den Studien herangezogene Konvertierungsfaktor bei Darbepoetin alfa-Vorbehandlung lässt sich jedoch aus der Darbepoetin alfa-FI ableiten. Die in den Studien vorgegebene Konvertierung bei bestehender Epoetin beta pegol-Behandlung zu Epoetin alfa lässt sich dagegen nicht gemäß des in der FI zu Epoetin beta pegol angegebenen Konvertierungsfaktors nachvollziehen (Roche Pharma AG 2019).
- In der Studie 1517-CL-0304 ist aufgrund der ESA-Washout-Phase unklar, wie die erste ESA-Dosis festzulegen war. Es wurde jedoch in dieser Studie die erste Dosis sowohl unabhängig vom KG als auch unabhängig von der ESA-Vorbehandlung, im Rahmen der Randomisierung auf eine der drei Roxadustat-Arme (50, 70, 100 mg) bzw. den ESA-Arm (20 µg Darbepoetin alfa/Wo.) definiert. Bei Zugrundelegung der deutschen FI würde eine Initialdosis von 20 µg Darbepoetin alfa/Wo. einem KG von 44,4 kg entsprechen ($20 \mu\text{g}/0,45 \mu\text{g pro kg KG} = 44,4 \text{ kg KG}$) oder einer Äquivalenzdosis zu einer vorherigen Epoetin alfa-Behandlung von 4.000 IE/Wo. ($20 \mu\text{g} \times 200 \text{ IE}/\mu\text{g pro Wo.} = 4.000 \text{ IE}/\text{Wo.}$).
- Studien, die ganz oder teilweise in den USA durchgeführt wurden (HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS), unterschieden sich für in USA-ingeschlossene Patienten v. a. durch eine in den Studienprotokollen vorgegebene länderspezifische Epoetin alfa-Dosierung gemäß USA-FI von der Epoetin alfa-Behandlung gemäß deutscher Zulassung. Eine Berücksichtigung der USA-FI beinhaltet u. a., dass bei einer ESA-Behandlung inkl. entsprechender Dosisanpassungen ein Hb-Zielwertbereich (USA: 10 – 11 g/dl) gilt und gemäß Warnhinweis insbesondere eine Überschreitung der oberen Grenze zu vermeiden ist (Amgen Inc 2018).

- In den Studien 1517-CL-0310 und 1517-CL-0307 wurden im Rahmen der Dosisanpassungen im ESA-Arm Dosisschritte gemäß in den Studien festgelegten Dosiskategorien vorgegeben (1517-CL-0310: 15, 30, 60, 90, 120 und 180 µg, d. h. Dosisanpassungen um 25 – 100 % pro Schritt; 1517-CL-0307: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160 und 180 µg, d. h. Dosisanpassungen um 11 – 50 % pro Schritt). Diese Dosisschritte erfüllten nicht die ESA-FI-Vorgaben einer Dosisanpassung in ca. 25 %igen Dosisschritten.
- In der Studie 1517-CL-0304 lösten gemäß Studienprotokoll schon Veränderungen im Hb-Wert der letzten vier Wochen um $\pm 0,8$ g/dl Dosisanpassungen von Darbepoetin alfa aus. In der FI ist der entsprechende Schwellenwert der Veränderungen des Hb-Wertes innerhalb der letzten vier Wochen 1 g/dl.

Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn

Bei der für alle neun Studien durchgeführten qualitativen Prüfung der zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie bzgl. ausreichender Eisenreserven vor Behandlungsbeginn (Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-33) ergaben sich unter anderem folgende Differenzen zwischen Studienprotokollen und den deutschen FI:

- In den Studien DOLOMITES, HIMALAYAS und SIERRAS wurden im Rahmen von Amendments der Studienprotokolle die Einschlusskriterien zur Prüfung auf ausreichende Eisenreserven (TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml) gestrichen (FibroGen 2019b, Astellas Pharma Inc. 2020b), sodass ggf. vermehrt Patienten ohne ausreichende Eisenreserven eingeschlossen wurden. In beiden Studien war jedoch eine Begleitmedikation mit oralem Eisen möglich und in den Studien HIMALAYAS und SIERRAS obligatorisch, wenn diese Schwellenwerte beim Screening unterschritten wurden. Eine erneute Überprüfung auf ausreichende Eisenreserven war jedoch nicht vorgegeben.
- In den Studien 1517-CL-0310 und 1517-CL-0307 war es ausreichend, eines der Kriterien (TSAT ≥ 20 % oder Ferritin ≥ 100 ng/ml) für einen Studieneinschluss zu erfüllen.
- In der Studie ROCKIES war es über mehrere Protokollversionen für einen Studieneinschluss ausreichend als Kriterium bzgl. Eisenreserven eine TSAT ≥ 10 % und einen Ferritin-Wert ≥ 50 ng/ml zu erfüllen.
- In den Studien FGCL-4592-806 und 1517-CL-0304 wurde das Vorliegen einer ausreichenden Eisenreserve zu Behandlungsbeginn durch fehlende Ein-/Ausschlusskriterien gar nicht sichergestellt.

Tabelle 4-22: Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat bei ESA-Vorbehandlung gemäß Studienprotokollen der Studien 1517-CL-0310, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806 und 1517-CL-0307 (Umstellungsstudien)

Angabe gemäß	Durchschnittliche Dosis der ESA-Vorbehandlung			Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat pro Dosierung TIW
	Epoetin ^a (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)	
Initial- bzw. Äquivalenzdosis bei bestehender ESA-Behandlung gemäß FI				
FI	< 5.000	< 25	< 80	70 mg
	5.000 – < 8.000	25 – < 40	80 – 120	100 mg
	> 8.000 – 16.000	40 – 80	> 120 – 200	150 mg
	> 16.000	> 80	> 200	200 mg
Initial- bzw. Äquivalenzdosis bei ESA-Vorbehandlung gemäß Studienprotokoll				
1517-CL-0310	< 4.500	< 20	≤ 100	70 mg
	≥ 4.500	≥ 20	> 100	100 mg
ROCKIES (D5740C00002) ^{b,c,d,e,f}	< 5.000	< 25	< 80	70 mg
	5.000 – 8.000	25 – 40	80 – 120	100 mg
	> 8.000 – 16.000	40 – 80	120 – 200	150 mg
	> 16.000	> 80	> 200	200 mg ^g
SIERRAS (FGCL-4592-064) ^{b,c,d,e,f}	< 5.000	< 25	< 80	70 mg
	5.000 – 8.000	25 – 40	80 – 120	100 mg
	> 8.000 – 16.000	> 40 – 80	> 120 – 200	150 mg
	> 16.000	> 80	> 200	200 mg
PYRENEES (1517-CL-0613) ^{b,c}	< 8.000	< 40	Nach Ermessen des Prüfarztes ^h	100 mg
	8.000 – 16.000	40 – 80		150 mg ⁱ
	> 16.000	> 80		200 mg ^g
FGCL-4592-806	Initialdosis wurde über das KG zu Baseline definiert. ^j	_k	_k	100 oder 120 mg ⁱ
1517-CL-0307	< 4.500	< 20	_k	70 mg
	≥ 4.500	≥ 20		100 mg

Angabe gemäß	Durchschnittliche Dosis der ESA-Vorbehandlung			Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat pro Dosierung TIW
	Epoetin ^a (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)	
<p>a: Je nach Studie Epoetin alfa oder ein beliebiges rHuEPO.</p> <p>b: Durchschnittlich wöchentliche Dosis Epoetin in den letzten 4 Wo. vor Visite 1 (ROCKIES) bzw. Randomisierung (PYRENEES, SIERRAS).</p> <p>c: Durchschnittlich wöchentliche Dosis Darbepoetin alfa in den letzten 4 Wo. vor Visite 1 (ROCKIES) bzw. Randomisierung (PYRENEES, SIERRAS).</p> <p>d: Wenn Darbepoetin alfa alle 2 Wo. verwendet wurde, wurde die Hälfte der alle 2 Wo. verabreichten Dosierung zur Bestimmung der Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat herangezogen.</p> <p>e : Durchschnittlich monatliche Dosis von Epoetin beta pegol vor Visite 1 (ROCKIES) bzw. in den letzten 8 Wo. vor der Randomisierung (SIERRAS).</p> <p>f: Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Roxadustat war bei einem mittleren zentralen Hb-Wert der letzten 2 Screening-Visiten < 10 g/dl (ROCKIES) bzw. bei einem mittleren Hb-Wert zur Randomisierung < 10,0 g/dl (SIERRAS) um eine Stufe höher; die Höchstdosis von 3,0 mg/kg/Dosis war nicht zu überschreiten.</p> <p>g: Wenn die Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 200 mg die maximale Dosis von 3,0 mg/kg überschritten wurde, dann waren 150 mg als initiale Dosis zu verwenden.</p> <p>h: Es wurde ein Patient im Roxadustat-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt. Gabe vermutl. nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>i: Wenn die Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 150 mg die maximale Dosis von 3,0 mg/kg überschreitet, dann sind 100 mg als Initial- bzw. Äquivalenzdosis zu verwenden.</p> <p>j: 100 mg TIW (KG 45 bis < 60 kg) oder 120 mg TIW (KG 60 bis 100 kg), abhängig vom KG, als Initialdosis möglich.</p> <p>k: Es wurde kein Patient im Roxadustat-Arm mit Darbepoetin alfa bzw. Epoetin beta pegol vorbehandelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2016, FibroGen 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, FibroGen 2017d, AstraZeneca 2018, Astellas Pharma Inc. 2020d, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)</p>				

Tabelle 4-23: Initial- bzw. Äquivalenzdosis für ESA-(Darbepoetin alfa) ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$) bei ESA-Vorbehandlung in den Studien 1517-CL-0310, PYRENEES und 1517-CL-0307 (Umstellungsstudien)

Studie	Konvertierungsfaktor für die Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$) basierend auf durchschnittlicher Dosis der ESA-Vorbehandlung		
	rHuEPO (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$)	Epoetin beta pegol ($\mu\text{g}/4 \text{ Wo.}$)
Initial- bzw. Äquivalenzdosis nach ESA-Vorbehandlung gemäß FI			
FI	$\times 1/200$	$\times 1^{\text{a}}$	$\times 0,2 - \times 0,3^{\text{b}}$
Initial- bzw. Äquivalenzdosis nach ESA-Vorbehandlung gemäß Studienprotokoll			
1517-CL-0310	Ca. $\times 1/200$ ($\times 1/400 - \times 1/100$) ^c	Ca. $\times 1$ ($\times 0,7 - \times 1,3$) ^c	- ^d
PYRENEES (1517-CL-0613)	- ^e	Ca. $\times 1^{\text{e}}$	- ^f
1517-CL-0307	Ca. $\times 1/178$ ($\times 1/225 - \times 1/150$) ^c	Ca. $\times 1$ ($\times 0,8 - \times 1,2$) ^c	- ^f
<p>a: Gemäß FI sind bei bestehender Darbepoetin alfa Behandlung Dosisänderungen nur basierend auf Hb-Wertänderungen oder bei Anpassung der Applikationshäufigkeit vorgesehen.</p> <p>b: Keine Angabe in Darbepoetin alfa-FI zum Wechsel von Epoetin beta pegol auf Darbepoetin alfa. Gemäß Epoetin beta pegol-FI genanntem Faktor ca. ableitbar.</p> <p>c: Anstelle eines Konvertierungsfaktors wurde im Studienprotokoll eine Konvertierungstabelle herangezogen. Ungefäher Wert, sowie Spanne berechnet.</p> <p>d: Patienten, die mit Epoetin beta pegol vorbehandelt waren, wurden nicht randomisiert, sondern wurden in einem Referenzarm mit Roxadustat behandelt. D. h., es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt.</p> <p>e: ESA-Behandlung wurde mit ungefähr der gleichen durchschnittlichen wöchentlichen Dosis fortgesetzt. Ein Wechsel von Epoetin alfa zu Darbepoetin alfa oder umgekehrt war nicht erlaubt.</p> <p>f: Es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Astellas Pharma Inc. 2020d, Amgen GmbH 2021)</p>			

Tabelle 4-24: Initial- bzw. Äquivalenzdosis für ESA-(Epoetin alfa) (IE/Wo.) bei ESA-Vorbehandlung in den Studien ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES und FGCL-4592-806 (Umstellungsstudien)

Studie	Konvertierungsfaktor für die Initial- bzw. Äquivalenzdosis von Epoetin alfa (IE/Wo.) basierend auf durchschnittlicher Dosis der ESA-Vorbehandlung		
	rHuEPO (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)
Initial- bzw. Äquivalenzdosis nach ESA-Vorbehandlung gemäß FI			
FI	× 1 ^a	× 200 ^b	× 40 – × 66 ^c
Initial- bzw. Äquivalenzdosis nach ESA-Vorbehandlung gemäß Studienprotokoll			
ROCKIES (D5740C00002)	× 1	× 200	× 70 – × 80 ^d
SIERRAS (FGCL-4592-064)	× 1	× 200	× 70 – × 80 ^d
PYRENEES (1517-CL-0613)	Ca. × 1 ^e	- ^e	- ^f
FGCL-4592-806	Ca. × 1 ^g	- ^h	- ^f
<p>a: Gemäß FI sind bei bestehender Epoetin-Behandlung Dosisänderungen nur basierend auf Hb-Wertänderungen oder bei Anpassung der Applikationshäufigkeit vorgesehen.</p> <p>b: Keine Angabe in Epoetin alfa-FI zum Wechsel von Darbepoetin alfa auf rHuEPO. Gemäß Darbepoetin alfa-FI genanntem Faktor ableitbar.</p> <p>c: Keine Angabe in Epoetin alfa-FI zum Wechsel von Epoetin beta pegol auf rHuEPO. Gemäß Epoetin beta pegol-FI genanntem Faktor ca. ableitbar.</p> <p>d: Für geringere Dosierungen, war ein geringerer Umrechnungsfaktor nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p>e: ESA-Behandlung wurde mit ungefähr der gleichen durchschnittlichen wöchentlichen Dosis fortgesetzt. Ein Wechsel von Epoetin alfa zu Darbepoetin alfa oder umgekehrt war nicht erlaubt.</p> <p>f: Es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt.</p> <p>g: Patienten setzten ihre Epoetin-alfa Dosierung vor der Randomisierung nach Studieneinschluss in etwa fort.</p> <p>h: Es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Darbepoetin alfa vorbehandelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (FibroGen 2016, Astellas Pharma Inc. 2017, FibroGen 2017d, AstraZeneca 2018, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021)</p>			

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

Tabelle 4-25: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie DOLOMITES

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Initialdosis ^a nach KG	Bis Protokoll v1.0: - QW, BIW oder TIW, po o 70 mg ($\geq 45,0$ – $< 60,0$ kg) o 100 mg ($\geq 60,0$ – $\leq 90,0$ kg) 150 mg ($\geq 90,0$ – $\leq 160,0$ kg) Ab Protokoll v2.0: - TIW, po o 70 mg ($\geq 45,0$ – $< 70,0$ kg) o 100 mg ($\geq 70,0$ – $\leq 160,0$ kg)	- TIW, po o 70 mg ($< 100,0$ kg) o 100 mg ($\geq 100,0$ kg)	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Definition KG-Kategorien basierend auf Cut-off-Wert 70 kg KG).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 300 mg.	3,0 mg/kg jedoch bei NDD-Patienten maximal 300 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis für NDD-Patienten.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.1.3.2.1: - Für Studienteilnehmer, die Roxadustat erhalten, wird orales Eisen zur Nahrungsergänzung empfohlen, um die Erythropoese zu unterstützen und als Erstlinientherapie zur Vorbeugung und Behandlung von Eisenmangel, es sei denn,	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	der Studienteilnehmer verträgt diese Behandlung nicht. Bis Protokoll v2.0: - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % beim Screening Ab Protokoll v3.0: - Kriterien zu TSAT und Ferritin wurden entfernt.		
Vergleichstherapie ESA (Darbepoetin alfa)			
Initialdosis ^a nach KG	Die Dosierung von Darbepoetin alfa soll der EU-FI folgen: - Wöchentlich oder alle 2 Wo., iv oder sc, Dosis nach Ermessen des Prüfarztes gemäß FI o 0,45 μ g/kg KG/ Wo. o 0,75 μ g/kg KG alle 2 Wo.	Bei NDD-Patienten: - Wöchentlich, alle 2 Wo. oder monatlich, iv oder sc: o 0,45 μ g/kg KG/Wo. o 0,75 μ g/kg KG alle 2 Wo. o 1,5 μ g/kg KG/Mo.	Entspricht FI-konformer Initialdosis.
Maximaldosis	Die Dosierung von Darbepoetin alfa soll der EU-FI folgen	Die maximale Menge von Darbepoetin, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Dosisanpassung sollte gemäß der EU-FI vorgenommen werden.	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg $< 1,0$ g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg $\geq 2,0$ g/dl	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %. - Wenn Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis Hb-Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen. 	
<p>Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn^b</p>	<p>Abschnitt 5.1.3.2.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Studienteilnehmer, die Roxadustat erhalten, wird orales Eisen zur Nahrungsergänzung empfohlen, um die Erythropoese zu unterstützen und als Erstlinientherapie zur Vorbeugung und Behandlung von Eisenmangel, es sei denn, der Studienteilnehmer verträgt diese Behandlung nicht. <p>Bis Protokoll v2.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening <p>Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % beim Screening</p> <p>Ab Protokoll v3.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin. 	<p>Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig.</p> <p>Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter $100 \mu\text{g/l}$ ($\cong 100$ ng/ml) <u>bzw.</u> deren TSAT unter 20 % liegt.</p>	<p>Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)</p>

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika bei der Studie DOLOMITES sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Patient weist die Diagnose CKD in den KDOQI-Stadien 3, 4 oder 5 mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² auf, erhält keine Dialyse; bestimmt unter Verwendung des Modells der abgekürzten 4-variablen Gleichung in Nierenerkrankungen.) - Korrekturstudie, d. h. nicht ESA vorbehandelt (Ausschlusskriterium 1: Patient hat innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung eine Behandlung mit ESA erhalten.) <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2018b, Astellas Pharma Inc. 2020b, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)</p>			

Tabelle 4-26: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0310

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): <ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 4.500 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu ≥ 4.500 IE Epoetin/Wo. 	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): <ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (anderes Konvertierungsschema).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 300 mg.	3,0 mg/kg jedoch bei NDD-Patienten maximal 300 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis für NDD-Patienten.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung (Definition Hb-Wertkategorien)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	<p>Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg - Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,5 bzw. 12,5 g/dl 	<p>Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg - Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,9 bzw. 12,9 g/dl 	<p>basierend auf niedrigeren Cut-off-Werten).</p>
<p>Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn^b</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von iv Eisen ist vom Tag des Besuchs in Wo. 0 bis zum Ende der Untersuchungen zur Wirksamkeitsbeurteilung in Wo. 52 oder dem Zeitpunkt des Abbruchs verboten; iv Eisen kann jedoch zur Aufrechterhaltung von TSAT $\geq 20\%$ und/oder Ferritin ≥ 100 ng/ml nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sub-Prüfarztes eingesetzt werden, wenn TSAT $< 20\%$ oder Ferritin < 100 ng/ml beträgt. Es gibt keine Bedingungen für die begleitende orale Verabreichung von Eisenpräparaten.</p> <p>Einschlusskriterium 6: Patienten mit entweder TSAT $\geq 20\%$ oder einem Ferritin von ≥ 100 ng/ml während des Screenings</p>	<p>Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden.</p> <p>Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.</p>	<p>Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor ($\geq 20\%$ TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)</p>

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Vergleichstherapie ESA (Darbepoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o Ca. × 1/200 (× 1/400 – × 1/100) - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o Ca. × 1 (× 0,7 – × 1,3) - Es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt. 	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 1/200 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 1 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 0,2 – × 0,3. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Andere Konvertierungsfaktoren).
Maximaldosis	Keine Angabe.	Die maximale Menge von Darbepoetin, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt <ul style="list-style-type: none"> - 15, 30, 60, 90, 120, 180 µg 	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): <ul style="list-style-type: none"> - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg ≥ 2,0 g/dl - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %. - Wenn Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Dosisanpassungen um 25 – 100 % pro Schritt).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		Hb-Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Die gleichzeitige Anwendung von iv Eisen ist vom Tag des Besuchs in Wo. 0 bis zum Ende der Untersuchungen zur Wirksamkeitsbeurteilung in Wo. 24 oder dem Zeitpunkt des Abbruchs verboten; iv Eisen kann jedoch zur Aufrechterhaltung von TSAT $\geq 20\%$ und/oder Ferritin $\geq 100\text{ ng/ml}$ nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sub-Prüfarztes eingesetzt werden, wenn TSAT $< 20\%$ oder Ferritin $< 100\text{ ng/ml}$ beträgt. Es gibt keine Bedingungen für die begleitende orale Verabreichung von Eisenpräparaten. Einschlusskriterium 6: Patienten mit entweder TSAT $\geq 20\%$ oder einem Ferritin von $\geq 100\text{ ng/mL}$ während des Screenings.	Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter $100\text{ }\mu\text{g/l}$ ($\cong 100\text{ ng/ml}$) bzw. deren TSAT unter 20% liegt.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor ($\geq 20\%$ TSAT und Ferritin $\geq 100\text{ ng/ml}$ nicht für alle Patienten sichergestellt.)
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie 1517-CL-0310:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Patient, bei dem eine NDD-CKD diagnostiziert wurde, mit einer eGFR $\leq 89\text{ ml/min/1,73 m}^2$ und bei denen eine Nierenersatztherapie (d. h. Dialyse, Nierentransplantation) während der Studienzeit als unnötig erachtet wurde.) - Umstellungsstudie, d. h. ESA-vorbehandelt (Einschlusskriterium 4: Patienten mit renaler Anämie, die vor dem Pre-Screening mindestens 8 Wo. lang eine sc Behandlung mit ESA innerhalb der in Japan zugelassenen Dosen erhalten hatten und einen Hb-Wert hatten, der als stabil betrachtet wurde.) <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT $\geq 20\%$ und Ferritin $\geq 100\text{ ng/ml}$ operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Astellas Pharma Inc. 2020a, Astellas Pharma Inc. 2020d, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V.</p>			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
2021a)			

Tabelle 4-27: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie HIMALAYAS

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Initialdosis ^a nach KG	<ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg ($\leq 70,0$ kg) o 100 mg ($> 70,0 - \leq 160,0$ kg) 	<ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg ($< 100,0$ kg) o 100 mg ($\geq 100,0$ kg) 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Definition KG-Kategorien basierend auf Cut-off-Wert 70 kg KG).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt <ul style="list-style-type: none"> - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg 	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) <ul style="list-style-type: none"> - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg 	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 3.5.2.1 <ul style="list-style-type: none"> - Alle Studienteilnehmer sollten dazu angehalten werden, orales Eisen als First-Line-Eisensupplementierung während des Behandlungszeitraums einzunehmen, außer Studienteilnehmer, die orales 	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	<p>Eisen nicht vertragen. Die Dosis und Häufigkeit liegt im Ermessen des Prüfarztes. Die orale Eisensupplementierung sollte begonnen werden, bevor der Studienteilnehmer an Eisenmangel leidet.</p> <p>Protokoll v1.0 und Amendment 1 und 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % beim Screening <p>Ab Protokoll Amendment 3 (US) und Amendment 4 (global):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml; Studienteilnehmer mit Ferritinspiegel < 100 ng/ml während des Screenings, qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensupplementierung (gemäß lokalem Behandlungsstandard), ohne die Notwendigkeit, den Ferritinwert vor der Randomisierung erneut zu testen. - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 %; Studienteilnehmer mit TSAT < 20 % während des Screenings, qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensupplementierung (gemäß lokalem Behandlungsstandard), ohne die Notwendigkeit, den TSAT vor der Randomisierung 		

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	erneut zu testen.		
Vergleichstherapie ESA (Epoetin alfa)			
Initialdosis ^a nach KG	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis für HD-Patienten gemäß länderspezifischer FI - Dosis für PD-Patienten gemäß länderspezifischer FI oder gemäß lokaler Standardversorgung 	<p>HD-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - iv oder sc - 50 IE/kg KG TIW <p>PD-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - iv oder sc - 50 IE/kg KG BIW 	Entspricht nur teilweise FI-konformer Äquivalenzdosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Maximaldosis	Maximaldosis gemäß länderspezifischer FI	Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Dosisanpassung im Studienverlauf	<p>Länderspezifischer Hb-Zielwertbereich</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-USA: 10 – 12 g/dl - Nur USA: 10 – 11 g/dl <p>Dosisanpassung gemäß länderspezifischer FI</p>	<p>Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. 	Entspricht nur teilweise FI-konformer Äquivalenzdosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
<p>Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn^b</p>	<p>Abschnitt 3.5.2.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Studienteilnehmer sollten dazu angehalten werden, orales Eisen als First-Line-Eisensupplementierung während des Behandlungszeitraums einzunehmen, außer Studienteilnehmer, die orales Eisen nicht vertragen. Die Dosis und Häufigkeit liegt im Ermessen des Prüfarztes. Die orale Eisensupplementierung sollte begonnen werden, bevor der Studienteilnehmer an Eisenmangel leidet. <p>Protokoll v1.0 und Amendment 1 und 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % beim Screening <p>Ab Protokoll Amendment 3 (US) und Amendment 4 (global):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml; Studienteilnehmer mit Ferritinspiegel < 100 ng/ml während des Screenings, qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensupplementierung (gemäß lokalem Behandlungsstandard), ohne die Notwendigkeit, den Ferritinwert vor der Randomisierung erneut zu testen. 	<p>Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig.</p> <p>Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter $100 \mu\text{g/l}$ ($\cong 100$ ng/ml) <u>bzw.</u> deren TSAT unter 20 % liegt.</p>	<p>Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)</p>

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	- Einschlusskriterium 7: TSAT $\geq 20\%$; Studienteilnehmer mit TSAT $< 20\%$ während des Screenings, qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensupplementierung (gemäß lokalem Behandlungsstandard), ohne die Notwendigkeit, den TSAT vor der Randomisierung erneut zu testen.		
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika bei der Studie HIMALAYAS sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Erhalt einer HD oder PD bei ESRD für mindestens 2 Wo. und maximal 4 Mo vor der Randomisierung.) - Korrekturstudie, d. h. nicht bzw. nur eingeschränkt ESA vorbehandelt <p>Ausschlusskriterium 1: Die effektive Gesamtdauer vorheriger ESA-Einnahme musste ≤ 3 Wo. innerhalb der vorangegangenen 12 Wo. ab dem Zeitpunkt nach der Einholung der Einwilligungserklärung betragen.</p> <p>Spezifische Dosierungsempfehlungen, je nach Art der ESA, die innerhalb von 12 Wo. vor Beginn des Screenings iv oder sc injiziert wurden, lauteten wie folgt:</p> <p><u>Kurzwirkende ESA (Epoetin alfa bzw. beliebiger rHuEPO)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iv: Bis zu 9 Dosen; die letzte Epoetin-Dosis war ≥ 2 T. vor Beginn des Screenings. • sc: Bis zu 3 Dosen; letzte Epoetin-Dosis war ≥ 1 Wo. (7 T.) vor Beginn des Screenings <p><u>Darbepoetin alfa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iv: Bis zu 3 Dosen; letzte Darbepoetin alfa-Dosis war ≥ 1 Wo. (7 T.) vor Beginn des Screenings • sc: Bis zu 2 Dosen; letzte Darbepoetin alfa-Dosis war ≥ 2 Wo. (14 T.) vor Beginn des Screenings <p><u>Kontinuierlicher Erythropoietin-Rezeptor-Aktivatoren (Epoetin beta pegol)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Letzte Epoetin beta pegol-Dosis (iv oder sc) war ≥ 4 Wo. (28 T.) vor Beginn des Screenings. <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT $\geq 20\%$ und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (FibroGen 2017c, Astellas Pharma Inc. 2018b, FibroGen 2019b, Hexal AG 2019)</p>			

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

Tabelle 4-28: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie ROCKIES

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Initialdosis ^a nach KG	<ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg ($\geq 45 - \leq 70,0$ kg) o 100 mg ($> 70,0 - \leq 160,0$ kg) 	<ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg ($< 100,0$ kg) o 100 mg ($\geq 100,0$ kg) 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Definition KG-Kategorien basierend auf Cut-off-Wert 70 kg KG).
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	<p>Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22):</p> <ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu $5.000 - 8.000$ IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu $8.000 - 16.000$ IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	<p>Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22):</p> <ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu $5.000 - 8.000$ IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu $> 8.000 - 16.000$ IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Entspricht FI-konformer Äquivalenzdosis.
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis für DD-Patienten.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 7.7.3 - Die orale Eisensupplementierung ist für beide Behandlungsarme ohne Einschränkung erlaubt. Orales Eisen wird für die Nahrungsergänzung zur Unterstützung der Erythropoese und als erste Wahl zur Vorbeugung und Behandlung von Eisenmangel empfohlen, es sei denn, der Patient verträgt diese Art der Behandlung nicht. Ab Protokoll v4.0: - Einschlusskriterium 5: Ferritin ≥ 100 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 6: TSAT ≥ 20 % zur Randomisierung Bis Protokoll v4.0: - Einschlusskriterium 5: Ferritin ≥ 50 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 6: TSAT ≥ 10 % zur Randomisierung	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
Vergleichstherapie ESA (Epoetin alfa)			
Initialdosis ^a nach KG	- Dosis für HD-Patienten gemäß länderspezifischer FI o 50 IE/kg KG TIW (nicht ESA-vorbehandelt) - Dosis für PD-Patienten gemäß länderspezifischer FI oder gemäß	HD-Patienten - iv oder sc - 50 IE/kg KG TIW PD-Patienten - iv oder sc	Entspricht nur teilweise FI-konformer Initialdosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	lokaler Standardversorgung o 50 IE/kg KG BIW	- 50 IE/kg KG BIW	
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o × 1 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o × 200 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): o × 70 – × 80	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o × 1 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o × 200 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): o × 40 – × 66	Entspricht nur teilweise FI-konformer Äquivalenzdosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Maximaldosis	Maximaldosis gemäß länderspezifischer FI	Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Dosisanpassung im Studienverlauf	Länderspezifischer Hb-Zielwertbereich - Nicht-USA: 10 – 12 g/dl - Nur USA: 10 – 11 g/dl Dosisanpassung gemäß länderspezifischer FI	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		<p>Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen</p>	
<p>Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn^b</p>	<p>Abschnitt 7.7.3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die orale Eisensupplementierung ist für beide Behandlungsarme ohne Einschränkung erlaubt. Orales Eisen wird für die Nahrungsergänzung zur Unterstützung der Erythropoese und als erste Wahl zur Vorbeugung und Behandlung von Eisenmangel empfohlen, es sei denn, der Patient verträgt diese Art der Behandlung nicht. <p>Ab Protokoll v4.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 5: Ferritin ≥ 100 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 6: TSAT ≥ 20 % zur Randomisierung <p>Bis Protokoll v4.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 5: Ferritin ≥ 50 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 6: TSAT ≥ 10 % zur Randomisierung 	<p>Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden.</p> <p>Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.</p>	<p>Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)</p>
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie ROCKIES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDD oder SDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Patient erhält bereits oder initiiert derzeit eine HD oder PD zur Behandlung einer nativen Nieren ESRD seit mindestens 2 Wo. und maximal 4 Mo. vor der Randomisierung. Vor Einführung des Amendment 6 (09.08.2016) mussten Patienten mindestens 30 T. eine Dialyse erhalten haben.) - Sowohl Korrekturstudie, d. h. nicht bzw. nur eingeschränkt ESA-vorbehandelt als auch Umstellungsstudie (Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur ESA-Vorbehandlung definiert.). 			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2018b, AstraZeneca 2018, AstraZeneca 2019a, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021)			

Tabelle 4-29: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie SIERRAS

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Entspricht FI-konformer Äquivalenzdosis.
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurden nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 4.6.2 - Alle Studienteilnehmer sollten ermutigt werden, orales Eisen einzunehmen, wenn sie es vertragen können, als bevorzugte First-Line-Eisensupplementierung während des Behandlungszeitraums. Die Einnahme einer oralen Eisensupplementierung wird empfohlen; die Dosis und Häufigkeit liegt im Ermessen des Prüfarztes. Die orale Eisentherapie sollte begonnen werden, bevor der Studienteilnehmer an Eisenmangel leidet. Ab Protokoll Amendment 1: - Einschlusskriterium 6: Patienten mit einem Ferritinwert < 100 ng/ml waren beim Screening nach Erhalt einer Eisensubstitution gemäß lokaler Standardversorgung für die Teilnahme geeignet. Vor Einführung des Amendments 1 (18.08.2017) mussten Patienten beim Screening einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml aufweisen. - Einschlusskriterium 7: Patienten mit	Vor Beginn der Behandlung sollten ein ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	<p>einer TSAT < 20 % waren beim Screening nach Erhalt einer Eisensubstitution gemäß lokaler Standardversorgung für die Teilnahme geeignet. Vor Einführung des Amendments 1 (18.08.2017) mussten Patienten beim Screening eine TSAT ≥ 20 % aufweisen.</p> <p>Protokoll v1.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % zur Randomisierung 		
Vergleichstherapie ESA (Epoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	<p>Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 1 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 200 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 70 – × 80 	<p>Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 1 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): <ul style="list-style-type: none"> o × 200 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): <ul style="list-style-type: none"> - × 40 – × 66 	Entspricht nur teilweise FI-konformer Äquivalenzdosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Maximaldosis	Maximaldosis gemäß länderspezifischer FI	Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).
Dosisanpassung im Studienverlauf	Länderspezifischer Hb-Zielwertbereich	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-USA: 10 – 12 g/dl - Nur USA: 10 – 11 g/dl <p>Dosisanpassung gemäß länderspezifischer FI</p>	<p>Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen 	<p>(FI-konform in Europa, länderspezifische Vorgaben in USA teilweise nicht zulassungskonform).</p>
<p>Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn^b</p>	<p>Abschnitt 4.6.2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Studienteilnehmer sollten ermutigt werden, orales Eisen einzunehmen, wenn sie es vertragen können, als bevorzugte First-Line-Eisensupplementierung während des Behandlungszeitraums. Die Einnahme einer oralen Eisensupplementierung wird empfohlen; die Dosis und Häufigkeit liegt im Ermessen des Prüfarztes. Die orale Eisentherapie sollte begonnen werden, bevor der Studienteilnehmer an Eisenmangel leidet. <p>Ab Protokoll Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Patienten mit einem Ferritinwert < 100 ng/ml waren beim Screening nach Erhalt 	<p>Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden.</p> <p>Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.</p>	<p>Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor ($\geq 20\%$ TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)</p>

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	<p>einer Eisensubstitution gemäß lokaler Standardversorgung für die Teilnahme geeignet. Vor Einführung des Amendments 1 (18.08.2017) mussten Patienten beim Screening einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 7: Patienten mit einer TSAT < 20 % waren beim Screening nach Erhalt einer Eisensubstitution gemäß lokaler Standardversorgung für die Teilnahme geeignet. Vor Einführung des Amendments 1 (18.08.2017) mussten Patienten beim Screening eine TSAT ≥ 20 % aufweisen. <p>Protokoll v1.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 6: Ferritin ≥ 100 ng/ml zur Randomisierung - Einschlusskriterium 7: TSAT ≥ 20 % zur Randomisierung 		
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie SIERRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDD oder SDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: IDD-Patient erhält eine adäquate Dialyse mit dem gleichen Dialysemodus für ESRD (ohne Transplantation) über ≥ 2 Wo. aber ≤ 4 Mo. zum Zeitpunkt der Randomisierung. Vor Einführung des Amendments 2 (18.08.2017) waren Patienten geeignet, wenn sie über ≥ 3 Mo. vor dem Screening und während des Screenings eine adäquate Dialyse erhielten.) - Umstellungsstudie, d. h. ESA-vorbehandelt (Einschlusskriterium 5: Patient erhält iv oder sc ESA für ≥ 4 Wo. vor dem Screening mit stabilen Dosen (≤ 30 % Abweichung) während 4 Wo. (Epoetin oder Darbepoetin) bzw. 8 Wo. (Epoetin beta pegol) vor der Randomisierung. Vor Einführung des Amendments 2 (18.08.2017) mussten ID-Patienten ESA über ≥ 8 Wo. vor dem Screening erhalten haben.). <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Quelle: (FibroGen 2017d, Astellas Pharma Inc. 2018b, FibroGen 2019c, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021)			

Tabelle 4-30: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie PYRENEES

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> ○ 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> ○ 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Anderes Konvertierungsschema).
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 400 mg.	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.3.1.2 - Eine orale Eisenbehandlung wird zur Supplementierung zwecks Unterstützung der Erythropoese und als Erstlinienbehandlung bei Eisenmangel empfohlen, es sei denn, der Studienteilnehmer verträgt diese Behandlung nicht. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg elementares Eisen. Einschlusskriterium 7: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening. Einschlusskriterium 8: TSAT ≥ 20 % beim Screening.	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung.	Entspricht FI-konformer Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven.
Vergleichstherapie ESA (Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o Ca. $\times 1$ Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): - Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): o Ca. $\times 1$	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o $\times 1$ Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): - Darbepoetin alfa ($\mu\text{g}/\text{Wo.}$): o $\times 1$	Entspricht FI-konformer Äquivalenzdosis.
Maximaldosis	Maximaldosis gemäß länderspezifischer FI	Epoetin alfa: - Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW Darbepoetin alfa: - Die maximale Menge von Darbepoetin alfa, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden	
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: - 10 – 12 g/dl Dosisanpassung gemäß länderspezifischer FI	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): Epoetin alfa: - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen Darbepoetin alfa: - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg < 1,0 g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg ≥ 2,0 g/dl - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte	Entspricht FI-konformer Dosisanpassung.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %. - Wenn Hb Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis Hb Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.3.1.2 - Eine orale Eisenbehandlung wird zur Supplementierung zwecks Unterstützung der Erythropoese und als Erstlinienbehandlung bei Eisenmangel empfohlen, es sei denn, der Studienteilnehmer verträgt diese Behandlung nicht. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg elementares Eisen. Einschlusskriterium 7: Ferritin ≥ 100 ng/ml beim Screening. Einschlusskriterium 8: TSAT ≥ 20 % beim Screening.	Epoetin alfa: - Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. - Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung Darbepoetin alfa: - Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. - Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter $100 \mu\text{g/l}$ ($\cong 100$ ng/ml) bzw. deren TSAT unter 20 % liegt.	Entspricht FI-konformer Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven.
Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie PYRENEES: - SDD bei Screening (Einschlusskriterium 3: Patient befindet sich in einer HD-, HDF oder PD-Behandlung mit dem gleichen Dialysemodus für ≥ 4 Mo. vor der Randomisierung.) - Umstellungsstudie, d. h. ESA vorbehandelt (Einschlusskriterium 5: Patient erhält iv oder sc Epoetin (d. h. Epoetin alfa, beta, theta, zeta, delta oder omega) oder iv oder sc Darbepoetin alfa-Behandlung für ≥ 8 Wo. vor der Randomisierung mit stabilen wöchentlichen Dosen (≤ 30 % Abweichung von der maximal verordneten durchschnittlichen wöchentlichen Dosis, d. h. $(\text{max} - \text{min})/\text{max} \leq 0,3$) während 4 Wo. vor der Randomisierung. Patienten, die Epoetin beta pegol einnehmen, werden nicht eingeschlossen.).			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2017, Astellas Pharma Inc. 2018b, Astellas Pharma Inc. 2019, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021)</p>			

Tabelle 4-31: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie FGCL-4592-806

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Keine Äquivalenzdosis angegeben, stattdessen erste Dosis Roxadustat basierend auf KG, obwohl alle Patienten obligatorisch ESA-vorbehandelt waren.	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Kein Konvertierungsschema).
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	2,5 mg/kg jedoch maximal 250 mg.	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (Maximaldosis niedriger).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 5, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 mg	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung (Anpassung erst ab Wo. 5, weniger Dosisschritte).
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 4.5.3 - Orales Eisen gilt nicht als kurative Therapie und kann zu jeder Zeit verabreicht werden. Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
Vergleichstherapie ESA (Epoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis von Epoetin alfa (obligatorische Vorbehandlung) wird ca. gemäß der Dosierung vor Studienbeginn fortgesetzt	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): ○ × 1	Entspricht FI-konformer Äquivalenzdosis.
Maximaldosis	Maximaldosis gemäß FI	Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW	Entspricht FI-konformer Maximaldosis.
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich - 10 – 12 g/dl Dosisanpassung gemäß lokaler klinischer Erfahrung und FI - Ab Wo. 5, alle 4 Wo.,	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung (Anpassung erst ab Wo. 5).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo.	Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 4.5.3 - Orales Eisen gilt nicht als kurative Therapie und kann zu jeder Zeit verabreicht werden. Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 µg/l (\cong 100 ng/ml) <u>bzw.</u> deren TSAT unter 20 % liegt.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (\geq 20 % TSAT und Ferritin \geq 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
<p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie FGCL-4592-806:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SD bei Screening (Einschlusskriterium 3; Patient mit ESRD befindet sich in einer HD- oder PD-Behandlung für \geq 16 Wo. vor T. 1 der Studie. - Umstellungsstudie, d. h. ESA vorbehandelte Patienten (Einschlusskriterium 4: Patient erhält eine stabile iv oder sc Epoetin alfa Dosis (mittlere Dosis \leq 15.000 IE/Wo.) für \geq 6 Wo. vor T. 1 der Studie. Vor Amendment 2 (05.05.2015) durfte die maximale Epoetin-Dosis in diesem Zeitraum 150 % der minimalen Dosis nicht überschreiten. Wenn die Maximaldosis den Schwellenwert von 150 % überschritten hat, dürfen nicht mehr als 2 Dosisstufen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wo. vor dem 1. T. regelmäßig verabreicht worden sein. <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Quelle: (FibroGen 2016, FibroGen 2017a, Astellas Pharma Inc. 2018b, Hexal AG 2019)			

Tabelle 4-32: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0307

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 4.500 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu ≥ 4.500 IE Epoetin/Wo. 	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Anderes Konvertierungsschema).
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	3,0 mg/kg jedoch maximal 300 mg.	3,0 mg/kg jedoch bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (geringere Maximaldosis).
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7)	Entspricht nur teilweise FI-konformer Dosisanpassung (Definition Hb-Wertkategorien basierend auf niedrigeren Cut-off-Werten).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	oder höheren Dosisschritt - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg - Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,5 bzw. 12,5 g/dl	- Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg - Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,9 bzw. 12,9 g/dl	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.1.3.3 Es gibt keine Bedingungen für die gleichzeitige orale Verabreichung von Eisenprodukten. Einschlusskriterium 5: Studienteilnehmer mit entweder einer TSAT ≥ 20 % oder einem Ferritinwert ≥ 100 ng/ml während des Screeningzeitraums.	Vor Beginn der Behandlung sollte ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Vergleichstherapie ESA (Darbepoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o Ca. × 1/178 (× 1/225 – × 1/150) - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o Ca. × 1 (× 0,8 – × 1,2) - Es wurde kein Patient im ESA-Arm mit Epoetin beta pegol vorbehandelt.	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o × 1/200 - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o × 1 - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): o × 0,2 – × 0,3.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Andere Konvertierungsfaktoren).
Maximaldosis	180 µg/Wo.	Die maximale Menge von Darbepoetin, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (Geringere Maximaldosis).
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - 15, 30, 60, 90, 120, 180 µg	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg ≥ 2,0 g/dl - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Dosisanpassungen um 11 – 50 % pro Schritt)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		- Wenn Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis Hb-Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.1.3.3 Es gibt keine Bedingungen für die gleichzeitige orale Verabreichung von Eisenprodukten. Einschlusskriterium 5: Studienteilnehmer mit entweder einer TSAT ≥ 20 % oder einem Ferritinwert ≥ 100 ng/ml während des Screeningzeitraums.	Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 µg/l ($\hat{=}$ 100 ng/ml) <u>bzw.</u> deren TSAT unter 20 % liegt.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (\geq 20 % TSAT und Ferritin \geq 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie 1517-CL-0307: - SD bei Screening (Einschlusskriterium 2: Patient mit einer diagnostizierten CKD und einer stabilen HD (3 × wöchentlich) für \geq 12 Wo. vor dem Pre-Screening und während des Behandlungszeitraums.) - Umstellungsstudie, d. h. ESA-vorbehandelt (Einschlusskriterium 3: Patient mit renaler Anämie, der eine iv Behandlung mit rHuEPO (2 × oder 3 × wöchentlich) oder Darbepoetin alfa entsprechend der zugelassenen Dosis in Japan für \geq 8 Wo. vor dem Pre-Screening erhalten haben.) a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2016, Astellas Pharma Inc. 2018c, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)			

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

Tabelle 4-33: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben – Studie 1517-CL-0304

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	50, 70, 100 mg je nach Randomisierung	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> ○ 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. ○ 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. ○ 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. ○ 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Randomisierte Dosis).
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	200 mg.	3,0 mg/kg jedoch bei DD-Patienten maximal 400 mg.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (Niedrigere Maximaldosis).
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, jede gerade Wo. basierend auf dem Hb-Wert des längsten Dialyseintervall in der betreffenden Wo. und der vorherigen Wo. und die Veränderung der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisanpassung bei Hb-Wertänderung von $\pm 1,0$ g/dl - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (niedrigere Hb-Wertänderung notwendig, Definition Hb-Wertkategorien basierend auf niedrigeren Cut-off-Werten).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
	Dosisschritt - Dosisanpassung bei Hb-Wertänderung von $\pm 0,8$ g/dl - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200 mg - Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,5 bzw. 12,5 g/dl	- Wert, welcher die Hb-Wert-Kategorien für die betreffende Wo. definieren: Cut-off-Wert von 11,9 bzw. 12,9 g/dl	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.1.3.4 Es gibt keine Bedingungen für die gleichzeitige orale Verabreichung von Eisenprodukten. Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
Vergleichstherapie ESA (Darbepoetin alfa)			
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Fixe erste Dosis von 20 µg/Wo. bei Randomisierung auf ESA-Arm	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o $\times 1/200$ - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o $\times 1$ - Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.): o $\times 0,2 - \times 0,3$.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Fixe Dosis)
Maximaldosis	60 µg/Wo.	Die maximale Menge von Darbepoetin, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden.	Entspricht nur teilweise FI-konformer Maximaldosis (niedrigere Maximaldosis).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Dosisanpassung im Studienverlauf	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt - Dosisanpassung bei Hb-Wertänderung von $\pm 0,8$ g/dl - 15, 30, 60, 90, 120, 180 μ g	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8): - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg $\geq 2,0$ g/dl - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %. - Wenn Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis Hb-Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Dosisanpassungen um 25 – 100 % pro Schritt)
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt 5.1.3.4 Es gibt keine Bedingungen für die gleichzeitige orale Verabreichung von Eisenprodukten. Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 μ g/l (\cong 100 ng/ml) bzw. deren TSAT unter 20 % liegt.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie 1517-CL-0304: - SD bei Screening (Einschlusskriterium 2: Patient mit CKD, der 3 \times wöchentlich eine SD für ≥ 12 Wo. vor 1. Registrierung erhalten hat und für den eine 3 \times wöchentlich HD während der Studie geplant ist.) - Aufgrund einer ESA-Washout-Phase ist unklar, ob es sich um eine Umstellungsstudie oder Korrekturstudie handelt (Einschlusskriterium 3: Patient mit renaler Anämie, der einen ESA iv in einer in Japan zugelassenen Dosis für ≥ 8 Wo. vor der 1. Registrierung erhalten hat. Gemäß Studienprotokoll erfolgte ein Auswaschen vorheriger ESA nach der ersten Studienregistrierung (≥ 35 T. bei vorherigem Epoetin beta pegol; ≥ 21 T. bei vorherigem Darbepoetin alfa; ≥ 14 T.			

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Studienprotokoll	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
bei vorherigem rHuEPO)) a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde. b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml operationalisiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2014, Astellas Pharma Inc. 2018a, Hexal AG 2019, Roche Pharma AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)			

Tabelle 4-34: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Vollpublikation und FI-Vorgaben – Studie ChiCTR2000035054

Kriterium	Vorgabe gemäß Vollpublikation	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Intervention Roxadustat			
Initialdosis ^a nach KG	- TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 100 mg (≥ 45 – < 60,0 kg) o 120 mg (≥ 60,0 – 100,0 kg) 	- TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg (< 100,0 kg) o 100 mg (≥ 100,0 kg) 	Systematische Abweichung zwischen Vollpublikation und FI liegt vor (Definition KG-Kategorien basierend auf Cut-off-Wert 60 kg KG, höhere Dosierungen).
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Keine Äquivalenzdosis angegeben, stattdessen erste Dosis Roxadustat basierend auf KG, obwohl Patienten auch ESA-vorbehandelt waren.	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-22): <ul style="list-style-type: none"> - TIW, po <ul style="list-style-type: none"> o 70 mg bei ESA-Dosis äq. zu < 5.000 IE Epoetin/Wo. o 100 mg bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo. o 150 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo. o 200 mg bei ESA-Dosis äq. zu > 16.000 IE Epoetin/Wo. 	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Kein Konvertierungsschema).

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Vollpublikation	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Umstellung von ESA-Vorbehandlung klinisch indiziert	Eine systematische Prüfung valider klinischer Gründe für eine ESA-Umstellung auf Roxadustat wurde nicht vorgegeben.	Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (Keine Indikationsprüfung dokumentiert).
Maximaldosis	In Vollpublikation nicht festgehalten. Verweis in Vollpublikation auf Vorgehen analog zu Studie FGCL-4592-806 (vgl. Tabelle 4-31).	3,0 mg/kg bei DD-Patienten maximal 400 mg.	FI-konforme Maximaldosis nicht prüfbar. Gemäß Verweis in Vollpublikation auf Studie FGCL-4592-806 vermutlich nur teilweise FI-konforme Maximaldosis (Maximaldosis niedriger).
Dosisanpassung im Studienverlauf	In Vollpublikation nicht festgehalten. Verweis in Vollpublikation auf Vorgehen analog zu Studie FGCL-4592-806 (vgl. Tabelle 4-31).	Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle 4-7) - Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg	FI-konforme Dosisanpassung nicht prüfbar. Gemäß Verweis in Vollpublikation auf Studie FGCL-4592-806 vermutlich nur teilweise FI konforme Dosisanpassung (Anpassung erst ab Wo. 5, weniger Dosisschritte).
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt Studiendesign: - Orales Eisen kann verabreicht werden. Iv Eisensubstitution war nur als Rescue-Therapie erlaubt Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden. Keine FI-Vorgaben zu einer begleitenden Eisenbehandlung	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (≥ 20 % TSAT und Ferritin ≥ 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Vollpublikation	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
Vergleichstherapie ESA (Art des ESA in Vollpublikation nicht festgehalten.)			
Initialdosis ^a nach KG	In Vollpublikation nicht festgehalten.	PD-Patienten - iv oder sc - 50 IE Epoetin alfa/kg KG BIW	FI-konforme Initialdosis nicht prüfbar.
Äquivalenzdosis ^a gemäß Konvertierungsschema	Dosis von ESA wird ca. gemäß der Dosierung vor Studienbeginn fortgesetzt.	Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-24), Konvertierungsfaktor für Epoetin alfa (µg/Wo.): - Epoetin alfa bzw. rHuEPO-Dosis (IE/Wo.): o × 1 Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.) (Tabelle 4-23), Konvertierungsfaktor für Darbepoetin alfa (µg/Wo.): - Darbepoetin alfa (µg/Wo.): o × 1	Entspricht vermutl. FI-konformer Äquivalenzdosis.
Maximaldosis	In Vollpublikation nicht festgehalten.	Epoetin alfa: Der maximale Wert der empfohlenen Gesamtdosis in der Erhaltungsphase liegt für HD-Patienten bei 300 IE/kg KG/Wo., bei PD-Patienten liegt der obere Wert der empfohlenen Dosis bei 50 IE/kg KG BIW Die maximale Menge von Darbepoetin, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden.	FI-konforme Maximaldosis nicht prüfbar.

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Vollpublikation	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
<p>Dosisanpassung im Studienverlauf</p>	<p>In Vollpublikation nicht festgehalten. Verweis in Vollpublikation auf Vorgehen analog zu Studie FGCL-4592-806 (vgl. Tabelle 4-31).</p>	<p><u>Epoetin alfa:</u> Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein anhaltender Hb-Wert von mehr als 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen <p><u>Darbepoetin alfa:</u> Hb Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wertveränderungen (Tabelle 4-8):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg < 1,0 g/dl - Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb-Anstieg ≥ 2,0 g/dl - Bei Hb-Wert > 12 g/dl sollte Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg eine Dosisreduktion um 25 %. 	<p>FI-konforme Dosisanpassung nicht prüfbar. Gemäß Verweis in Vollpublikation auf Studie FGCL-4592-806 vermutlich nur teilweise FI konforme Dosisanpassung (Anpassung erst ab Wo. 5, weniger Dosissschritte).</p>

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

Kriterium	Vorgabe gemäß Vollpublikation	Vorgabe gemäß FI	Qualitative Bewertung
		- Wenn Hb-Wert > 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis Hb-Wert sinkt. Dann Behandlung mit 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.	
Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn ^b	Abschnitt Studiendesign: - Orales Eisen kann verabreicht werden. Iv Eisensubstitution war nur als Rescue-Therapie erlaubt Keine Kriterien zu TSAT und Ferritin.	Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig. Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 µg/l ($\hat{=}$ 100 ng/ml) bzw. deren TSAT unter 20 % liegt.	Systematische Abweichung zwischen Protokoll und FI liegt vor (\geq 20 % TSAT und Ferritin \geq 100 ng/ml nicht für alle Patienten sichergestellt.)
<p>Für die Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich eine Publikation vor. Es handelt sich um eine Prüfarzt-initiierte Phase IV-Studie, welche nach der Zulassung in China und ohne Beteiligung von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführt wurde. Studienunterlagen waren nicht verfügbar. Aus diesem Grund war lediglich eine begrenzte qualitative Prüfung möglich.</p> <p>Für die Festlegung der Intervention bzw. Vergleichstherapie relevante Studiencharakteristika sind bei der Studie ChiCTR2000035054:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SD bei Screening (Einschlusskriterium 2; Patienten, bei denen eine chronische Nierenerkrankung, eine renale Anämie diagnostiziert wurde (gemäß dem chinesischen Expertenkonsens zur Diagnose und Behandlung der renalen Anämie (2014+ Revidierte Ausgabe)) und die sich einer PD unterziehen. - Sowohl Korrektur- als auch Umstellungsstudie, gemäß Angaben in Vollpublikation zum Studiendesign. <p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurden abgeglichen mit Angaben im Studienprotokoll zur ersten Dosis nach Randomisierung, welche durch KG zu Baseline (Korrekturstudie) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Ausreichende Eisenreserven wurden mit den Schwellenwerten von TSAT \geq 20 % und Ferritin \geq 100 ng/ml operationalisiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2019, Astellas Pharma Europe B.V. 2021a, Hou et al. 2021)</p>			

Zusammenfassendes Ergebnis der Prüfung der Ein-/Ausschlusskriterien

Im Einklang mit dem IQWiG Methodenpapier wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn zu mindestens 80 % der Studienpopulation die Einschlusskriterien #2 und #3 zu Intervention bzw. Vergleichstherapie erfüllt waren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). Gemäß Vorgabe des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.07.2017, dass die Angaben der jeweiligen FI zu berücksichtigen sind (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017), wurde insbesondere die zulassungskonforme Dosierung von Roxadustat bzw. ESA, das Vorliegen von ausreichenden Eisenreserven zu Behandlungsbeginn, sowie die Übereinstimmung zwischen weiteren Vorgaben in Studienprotokollen und den entsprechenden Vorgaben in den FI betrachtet. In Tabelle 4-35 findet sich eine zusammenfassende Übersicht zur Prüfung dieser Einschlusskriterien.

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

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der Prüfungen auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	Zulassungskonformität ≥ 80 % anhand quantitativer Prüfung von Studiendaten			Zulassungskonformität anhand qualitativer Prüfung von Studienprotokollen					Studien- einschluss
	Roxadustat-Behandlung FI-konform ^a		ESA- Behandlung FI-konform ^b	Studien- population FI-konform ^c	Roxadustat-Behandlung FI-konform		ESA- Behandlung FI-konform		
	Dosierung	Ausreichende Eisenreserven	Ausreichende Eisenreserven		Dosierung ^d	Ausreichende Eisenreserven ^e	Dosierung ^d	Ausreichende Eisenreserven ^e	
DOLOMITES	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
1517-CL-0310	Ja	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
HIMALAYAS	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Ja/Nein ^f	Nein	Nein
ROCKIES	Nein	Ja	Ja	Unklar	Nein	Nein	Ja/Nein ^f	Nein	Nein
SIERRAS	Nein	Ja	Ja	Unklar	Nein	Nein	Ja/Nein ^f	Nein	Nein
PYRENEES	Nein	Ja	Ja	Unklar	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
FGCL-4592-806	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0307	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0304	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ChiCTR2000035054	Nein ^g	Nein ^g	Nein ^g	Unklar ^g	Nein ^g	Nein ^g	Nein ^g	Nein ^g	Nein ^g

a: Quantitative Prüfung auf zulassungskonforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis sowie ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat.
 b: Quantitative Prüfung auf ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA.
 c: Qualitative Bewertung bzgl. des Anwendungsgebietes symptomatische renale Anämie.
 d: Qualitative Bewertung bzgl. Vorgaben im Studienprotokoll bzgl. Initial- bzw. Äquivalenzdosis, ggf. Indikation für Umstellung (nur Roxadustat), Maximaldosis, Dosisanpassung.
 e: Qualitative Bewertung bzgl. Berücksichtigung ausreichender Eisenreserven/Behandlung von Eisenmangel vor Behandlungsbeginn.
 f: Aufgrund länderspezifischer Vorgaben, „Nein“ für Patienten in USA-Studienzentren.
 g: Für die Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich eine Publikation vor. Es handelt sich um eine Prüfarzt-initiierte Phase IV-Studie, welche nach der Zulassung in China und ohne Beteiligung von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführt wurde. Studienunterlagen waren nicht verfügbar. Aus diesem Grund war lediglich eine begrenzte quantitative und qualitative Prüfung möglich.

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

Studie	Zulassungskonformität $\geq 80\%$ anhand quantitativer Prüfung von Studiendaten			Zulassungskonformität anhand qualitativer Prüfung von Studienprotokollen				Studien-einschluss	
	Roxadustat-Behandlung FI-konform ^a		ESA-Behandlung FI-konform ^b	Studien-population FI-konform ^c	Roxadustat-Behandlung FI-konform		ESA-Behandlung FI-konform		
	Dosierung	Ausreichende Eisenreserven	Ausreichende Eisenreserven		Dosierung ^d	Ausreichende Eisenreserven ^e	Dosierung ^d		Ausreichende Eisenreserven ^e
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Als Resultat der zusammenfassenden Beurteilung werden Ergebnisse aus Analysen auf Basis der Studienpopulationen der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA sowie der Prüfarzt-initiierten Studie, als nicht relevant für die Nutzenbewertung betrachtet, da in allen Studien deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen an eine Behandlung mit Roxadustat gemäß deutscher Zulassung und FI (Einschlusskriterium #2, Intervention) erfüllen und eine Studie ausgeschlossen wird sobald das Interventionskriterium in diesem Ausmaß verletzt wurde (Abschnitt 4.2.3.5, vgl. IQWiG Allgemeine Methoden 6.0). Zusätzlich wurde zudem sowohl bei sechs der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien als auch bei der Prüfarzt-initiierten Studie bzgl. der zVT ESA (Einschlusskriterium #3, Vergleichstherapie) eine Zulassungskonformität von weniger als 80 % der Studienpopulation festgestellt. Die Ergebnisse aus den Analysen basierend auf diesen größtenteils nicht zulassungskonformen Populationen sind daher nicht hinreichend sicher plausibel auf die Zielpopulation anwendbar. Da in allen Studien mindestens ein Einschlusskriterium bzgl. Intervention oder Vergleichstherapie bei > 20 % der Patienten verletzt wurde. Das Ergebnis dieser Prüfung fließt in die Begründung der Nichtberücksichtigung der neun Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-10) ein und bewirkte, dass Volltexte und Registereinträge zu die neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien, sowie die Prüfarzt-initiierte Studie in den Ergebnissen der Informationsbeschaffung (Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) jeweils mit dem Ausschlussgrund Intervention ausgeschlossen wurden. Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf ITT- bzw. Safety-Population der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien werden aus Transparenzgründen ergänzend in einem separaten Anhang 4G dargestellt.

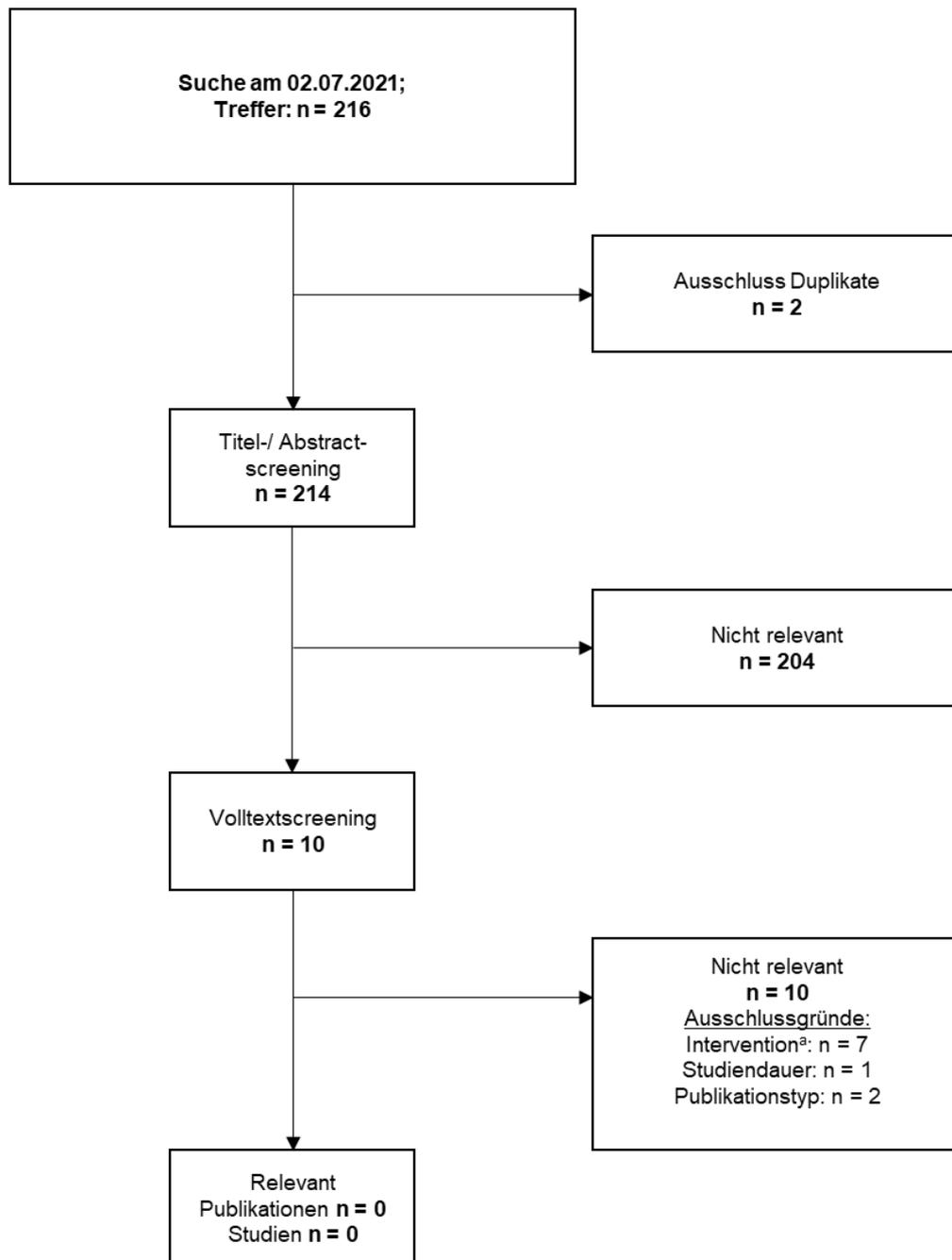
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



a: Zu sieben Treffern der bibliographischen Suche zu RCT (Roxadustat vs. ESA, ≥ 24 Wo.) war anhand des Volltextes nicht abschließend zu klären, ob die identifizierte Studie die definierten Einschlusskriterien bzgl. Population bzw. bzgl. Prüf- und Vergleichsintervention ausreichend erfüllt. Zusammen mit drei zusätzlich ausschließlich über die Registersuche identifizierten RCT galt dies für insgesamt zehn Studien. So fand für neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte, sowie für eine Prüfarzt-initiierte RCT eine detaillierte quantitative und qualitative Prüfung auf Übereinstimmung von Studiendaten bzw. -vorgaben und FI-Vorgaben anhand von verfügbaren Studienunterlagen statt (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1). Im Ergebnis erfüllten in all diesen Studien deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI. Die Volltexte bzw. Studien wurden mit der Begründung „Intervention“ für eine Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

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 4-9) 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 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. ^b				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Zu 10 im Rahmen der Registersuchen identifizierten RCT (Roxadustat vs. ESA, ≥ 24 Wo.) war anhand der Registereinträge und/oder verfügbaren Volltexte nicht abschließend zu klären, ob die identifizierte Studie die definierten Einschlusskriterien bzgl. Population bzw. bzgl. Prüf- und Vergleichsintervention ausreichend erfüllt. Für 9 von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte, sowie für eine Prüfarzt-initiierte RCT fand eine detaillierte quantitative und qualitative Prüfung auf Übereinstimmung von Studiendaten bzw. -vorgaben und FI-Vorgaben anhand von verfügbaren Studienunterlagen statt (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1). Im Ergebnis erfüllten in all diesen Studien deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI. Die Studien wurden mit der Begründung „Intervention“ für eine Nutzenbewertung ausgeschlossen (Vgl. Anhang 4-D).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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 02.07.2021.

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 4-9) 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 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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 02.07.2021.

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 4.3.1.3 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 4-38: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.3 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (modifizierte Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 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 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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.**

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

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-55: 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

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 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb nicht vorgenommen.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Die verfügbaren Daten aus dem Roxadustat Studienprogramm sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Roxadustat geeignet (Vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1 und Abschnitt 4.4). Es wird daher keine Anerkennung eines Zusatznutzen beansprucht.

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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Akizawa T., Iwasaki M., et al. 2020. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 31(7): 1628-1639.
2. Akizawa T., Iwasaki M., et al. 2021. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD. *Kidney Int Rep*.
3. Amgen GmbH. 2021. Fachinformation Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Februar 2021].
4. Amgen Inc. 2018. Epogen® (epoetin alfa) injection, for intravenous or subcutaneous use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.
5. Astellas Pharma Europe B.V. 2021a. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
6. Astellas Pharma Europe B.V. 2021b. NCT02021318 (ClinicalTrials.gov): Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients, Not on Dialysis, in Comparison to Darbepoetin Alfa (Dolomites). Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021318>
7. Astellas Pharma Europe B.V. 2021c. EudraCT 2013-000951-42 (ClinicalTrialsRegister.eu): A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. Zugriff 01.07.2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000951-42
8. Astellas Pharma Europe B.V. 2021d. NCT02278341 (ClinicalTrials.gov): Roxadustat in the Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Stable Dialysis (Pyrenees). Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278341>
9. Astellas Pharma Europe B.V. 2021e. EudraCT 2013-001497-16 (ClinicalTrialsRegister.eu): A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Maintenance Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease Subjects on Stable Dialysis. Zugriff 01.07.2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001497-16

10. Astellas Pharma GmbH. 2021a. Nachberechnungen zu Modul4 / Anhang 4G des Dossiers zur Nutzenbewertung von Roxadustat - Patientencharakteristika
11. Astellas Pharma GmbH. 2021b. Nachberechnungen im Rahmen der Informationsbeschaffung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Roxadustat.
12. Astellas Pharma Inc. 2014. Studienprotokoll 1517-CL-0304.
13. Astellas Pharma Inc. 2016. Studienprotokoll 1517-CL-0307.
14. Astellas Pharma Inc. 2017. Studienprotokoll PYRENEES (1517-CL-0613).
15. Astellas Pharma Inc. 2018a. Studienbericht 1517-CL-0304.
16. Astellas Pharma Inc. 2018b. Studienprotokoll DOLOMITES (1517-CL-0610).
17. Astellas Pharma Inc. 2018c. Studienbericht 1517-CL-0307.
18. Astellas Pharma Inc. 2019. Studienbericht PYRENEES (1517-CL-0613).
19. Astellas Pharma Inc. 2020a. Studienbericht 1517-CL-0310.
20. Astellas Pharma Inc. 2020b. Studienbericht DOLOMITES (1517-CL-0610).
21. Astellas Pharma Inc. 2020c. NCT02952092 (ClinicalTrials.gov): A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952092>
22. Astellas Pharma Inc. 2020d. Studienprotokoll 1517-CL-0310.
23. Astellas Pharma Inc. 2021. NCT02988973 (ClinicalTrials.gov): A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988973>
24. AstraZeneca. 2018. Studienprotokoll ROCKIES (D5740C00002).
25. AstraZeneca. 2019a. Studienbericht ROCKIES (D5740C00002).
26. AstraZeneca. 2019b. NCT02174731 (ClinicalTrials.gov): Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis. Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174731>
27. AstraZeneca AB. 2021. EudraCT 2014-000780-40 (ClinicalTrialsRegister.eu): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Dialysis Patients. Zugriff 01.07.2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000780-40

28. Babitt J.L., Eisenga M.F., et al. 2021. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int* 99(6): 1280-1295.
29. Barratt J., Andric B., et al. 2021. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*.
30. Charytan C., Manllo-Karim R., et al. 2021. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep*.
31. Chen N., Hao C., et al. 2019. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 381(11): 1011-1022.
32. FibroGen. 2016. Studienprotokoll FGCL-4592-806.
33. FibroGen. 2017a. Studienbericht (FGCL-4592-806).
34. FibroGen. 2017b. NCT02652806 (ClinicalTrials.gov): FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease. Zugriff 01.07.2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652806>
35. FibroGen. 2017c. Studienprotokoll HIMALAYAS (FGCL-4592-063).
36. FibroGen. 2017d. Studienprotokoll SIERRAS (FGCL-4592-064).
37. FibroGen. 2019a. NCT02273726 (ClinicalTrials.gov): Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Stable Dialysis Subjects. Zugriff 01.07.2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273726>
38. FibroGen. 2019b. Studienbericht HIMALAYAS (FGCL-4592-063).
39. FibroGen. 2019c. Studienbericht SIERRAS (FGCL-4592-064).
40. FibroGen. 2020. NCT02052310 (ClinicalTrials.gov): Safety and Efficacy Study for Treatment of Anemia in ESRD Newly Initiated Dialysis Patients (Himalayas). Zugriff 01.07.2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02052310?term=NCT02052310&draw=2&rank=1>
41. FibroGen Inc. 2018. Press Release - FibroGen Announces Approval of Roxadustat in China for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis Zugriff 14.07.2021. <https://investor.fibrogen.com/news-releases/news-release-details/fibrogen-announces-approval-roxadustat-china-treatment-anemia>

42. FibroGen Inc. 2021. EudraCT 2013-002753-30 (ClinicalTrialsRegister.eu): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Incident-dialysis Patients. Zugriff 01.07.2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2013-002753-30
43. Gaweda A.E. 2017. Markers of iron status in chronic kidney disease. Hemodial Int 21 Suppl 1: S21-S27.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2011. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) - Vom 23. Juni 2011. Zugriff 14.10.2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1746/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_ZD.pdf
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-057. Roxadustat (Gespräch vom 26. Juni 2017).
46. Hexal AG. 2019. Fachinformation Epoetin alfa Hexal® [Stand: September 2019].
47. Hou Y.P., Mao X.Y., et al. 2021. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. J Formos Med Assoc.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Allgemeine Methoden - Version 6.0.
49. KDIGO. 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2(4): 279-335.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease - Partial update 2015.
51. Provenzano R., Shutov E., et al. 2021. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. Nephrol Dial Transplant.
52. Roche Pharma AG. 2019. Fachinformation MIRCERA® [Stand: Oktober 2019].
53. Weckmann G., Chenot J.F., et al. 2019. Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-048. DEGAM-Leitlinie Nr. 22.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname:	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment:	1946 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	02.07.2021	
Sprache:	Englisch / Deutsch	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Roxadustat.mp.	134
2	Evrenzo.mp.	1
3	(ASP 1517 or ASP-1517 or ASP1517).mp.	2
4	(FG 4592 or FG-4592 or FG4592).mp.	122
5	(AZD 9941 or AZD-9941 or AZD9941).mp.	0
6	808118-40-3.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	183
8	randomized controlled trial.pt.	536.354
9	controlled clinical trial.pt.	94.265
10	randomi#ed.ab.	628.044
11	placebo.ab.	219.320
12	clinical trials as topic.sh.	196.490
13	randomly.ab.	360.557
14	trial.ti.	242.804
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.416.790
16	exp animals/ not humans.sh.	4.855.037
17	15 not 16	1.305.813
18	randomized controlled trial.pt.	536.354
19	randomi#ed.mp.	945.548
20	placebo*.mp.	240.864
21	18 or 19 or 20	1.017.544
22	7 and 17	40
23	7 and 21	38
24	22 or 23	42
25	remove duplicates from 24	41

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: 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.</p>	

Datenbankname:	Embase	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment:	1974 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	02.07.2021	
Sprache:	Englisch / Deutsch	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp roxadustat/	371
2	Roxadustat.mp.	387
3	Evrenzo.mp.	1
4	(ASP 1517 or ASP-1517 or ASP1517).mp.	14
5	(FG 4592 or FG-4592 or FG4592).mp.	189
6	(AZD 9941 or AZD-9941 or AZD9941).mp.	6
7	808118-40-3.rn.	326
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	425
9	random*.tw.	1.679.311
10	placebo*.mp.	476.539
11	double-blind*.tw.	221.116
12	9 or 10 or 11	1.941.019
13	8 and 12	129
14	13 not Medline.cr.	123
15	remove duplicates from 14	91
<p>a: 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.</p>		

Datenbankname:	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment:	1991 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	02.07.2021	
Suchfilter	_a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Roxadustat.mp.	109
2	Evrenzo.mp.	0
3	(ASP 1517 or ASP-1517 or ASP1517).mp.	19
4	(FG 4592 or FG-4592 or FG4592).mp.	41
5	(AZD 9941 or AZD-9941 or AZD9941).mp.	3
6	[808118-40-3.rn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	136
8	remove duplicates from 7	84
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

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:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2021
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	ROXADUSTAT OR EVRENZO OR ASP-1517 OR ASP1517 OR FG-4592 OR FG4592 OR AZD-9941 OR AZD9941 OR 808118-4
Treffer	52

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://clinicaltrials.eu
Datum der Suche	02.07.2021
Eingabeoberfläche	Searchterm
Suchstrategie	ROXADUSTAT OR EVRENZO OR ASP-1517 OR ASP1517 OR FG-4592 OR FG4592 OR AZD-9941 OR AZD9941 OR 808118-4
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	02.07.2021
Eingabeoberfläche	Searchterm
Suchstrategie	ROXADUSTAT OR EVRENZO OR ASP-1517 OR ASP1517 OR FG-4592 OR FG4592 OR AZD-9941 OR AZD9941 OR 808118-4
Treffer	89

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

Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Akizawa T., Iwasaki M., et al. 2020. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. <i>J Am Soc Nephrol</i> 31(7): 1628-1639.	Intervention ^a
2	Akizawa T., Iwasaki M., et al. 2021. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD. <i>Kidney Int Rep.</i>	Intervention ^a
3	Anker S.D. & al.; e. 2020. Roxadustat for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> 383(1): e3.	Publikationstyp
4	Barratt J., Andric B., et al. 2021. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). <i>Nephrol Dial Transplant.</i>	Intervention ^a
5	Charytan C., Manllo-Karim R., et al. 2021. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. <i>Kidney Int Rep.</i>	Intervention ^a
6	Chen N., Hao C., et al. 2019. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. <i>N Engl J Med</i> 381(11): 1011-1022.	Intervention ^a
7	Hou Y.P., Mao X.Y., et al. 2021. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. <i>J Formos Med Assoc.</i>	Intervention ^b
8	Kaplan J. 2019. Roxadustat and Anemia of Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> 381(11): 1070-1072.	Publikationstyp
9	Provenzano R., Besarab A., et al. 2016. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. <i>Am J Kidney Dis</i> 67(6): 912-924.	Studiendauer
10	Provenzano R., Shutov E., et al. 2021. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i>	Intervention ^a

Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<p>a: Ausschlussgrund „Intervention“ als Ergebnis der detaillierten quantitativen und qualitativen Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten bzw. -vorgaben und FI-Vorgaben anhand von verfügbaren Studienunterlagen (Studienprotokolle, Studienberichte und <i>Post hoc</i>-Analysen der Charakteristika der Studienpopulation anhand von Studiendaten). Deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation erfüllten die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1).</p> <p>b: Die Prüfarzt-gesponserte Studie ChiCTR2000035054 wird im Register als nicht randomisiert gelistet, die identifizierte Publikation Hou et al. 2021 verweist auf diesen Registereintrag, beschreibt die Studie jedoch davon abweichend als randomisiert. Ausschlussgrund „Intervention“ als Ergebnis einer detaillierten qualitativen Prüfung der Übereinstimmung von Studienvorgaben und FI-Vorgaben anhand von begrenzt verfügbaren Studienunterlagen (nur Vollpublikation verfügbar, keine weiteren Unterlagen oder Daten). Es wurde angenommen, dass kein Patient im Interventions-Arm die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI erfüllte (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03643601	Astellas P. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional, Epidemiological, Registry-based Evaluation of Anaemia in Swedish Patients With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643601	Studientyp
2	NCT02161224	Astellas Pharma Europe BVF. 2014 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Exposure and Safety and Tolerability of a Single Dose of FG-4592 in Subjects With Moderately Diminished Liver Function Compared to Those With Normal Liver Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161224	Population
3	NCT02161796	Astellas Pharma Europe BVF. 2014 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Dose-proportionality and Effects of FG-4592 in Healthy Young and Elderly Male and Female Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161796	Population
4	NCT02252731	Astellas Pharma Europe BVF. 2014 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of FG-4592 on the Exposure, Safety and Tolerability and Effect of Warfarin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252731	Population
5	NCT02965040	Astellas Pharma Europe BVF. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Roxadustat in Subjects With Different Degrees of Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965040	Population
6	NCT02278341	Astellas Pharma Europe BVF. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Roxadustat in the Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Stable Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278341	Intervention ^a
7	NCT01887600	Astellas Pharma Europe BVF. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Requiring Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887600	Vergleichstherapie

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02021318	Astellas Pharma Europe BVF. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients, Not on Dialysis, in Comparison to Darbepoetin Alfa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021318	Intervention ^a
9	NCT03960489	Astellas Pharma Global Development. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of Roxadustat Following a Single Dose of Pediatric Azo Dye-free Tablet Formulation and Pediatric Azo Dye-free Mini-tablet Formulation Compared to a Single Dose of Azo Dye-containing Tablet Formulation in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960489	Population
10	NCT00978198	Astellas Pharma Inc. 2010 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of ASP1517 in Healthy Non-elderly Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978198	Population
11	NCT02693613	Astellas Pharma Inc. 2016 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of ASP1517 With Kremezin®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693613	Population
12	NCT02805374	Astellas Pharma Inc. 2016 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Food Effect Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP1517. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805374	Population
13	NCT02952040	Astellas Pharma Inc. 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP1517 and Lanthanum Carbonate Hydrate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952040	Population
14	NCT02780726	Astellas Pharma Inc. 2019 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780726	Vergleichstherapie
15	NCT02779764	Astellas Pharma Inc. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: A Long Term Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia Converted From Erythropoieses Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779764	Vergleichstherapie
16	NCT02780141	Astellas Pharma Inc. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Erythropoieses Stimulating Agent (ESA)-Naive Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780141	Vergleichstherapie
17	NCT02952092	Astellas Pharma Inc. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952092	Intervention ^a
18	NCT01888445	Astellas Pharma Inc. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Effect of ASP1517 After Intermittent Oral Dosing in Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia Compared With Darbepoetin as a Reference Drug. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888445	Intervention ^a

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT01083888	Astellas Pharma Inc. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: ASP1517 Pharmacokinetics Study in Anemia Patients on Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083888	Studientyp
20	NCT02988973	Astellas Pharma Inc. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988973	Intervention ^a
21	NCT02964936	Astellas Pharma Inc. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in ESA-untreated Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964936	Vergleichstherapie
22	NCT01964196	Astellas Pharma Inc. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: ASP1517 Phase 2 Clinical Trial - Double-Blind Study of ASP1517 for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis-. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964196	Vergleichstherapie
23	NCT04408820	Astellas Pharma Inc. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Post-marketing Surveillance of EVRENZO [®] Tablets (Roxadustat) in Dialysis-dependent Patients With Renal Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408820	Vergleichstherapie
24	NCT02174627	AstraZeneca . 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD), Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174627	Vergleichstherapie
25	NCT02174731	AstraZeneca . 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174731	Intervention ^a
26	NCT04655027	AstraZeneca . 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Effect of Roxadustat Versus Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) on Oral Iron Absorption in Chinese Patients With Anemia of Chronic Kidney Disease (CKD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655027	Studiendauer
27	NCT01376063	FibroGen. 2011 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Interaction Between FG-4592 and Rosiglitazone in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376063	Population
28	NCT00761657	FibroGen. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of FG-4592 in Subjects With Anemia and Chronic Kidney Disease Not Requiring Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761657	Vergleichstherapie
29	NCT01244763	FibroGen. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of FG-4592 in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244763	Vergleichstherapie
30	NCT01599507	FibroGen. 2014 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Study of FG-4592 in Subjects With Chronic Kidney Disease in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599507	Vergleichstherapie
31	NCT01147666	FibroGen. 2014 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study of FG-4592 in Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147666	Studiendauer

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT01414075	FibroGen. 2014 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of FG-4592 to Correct Anemia in New Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414075	Vergleichstherapie
33	NCT02652806	FibroGen. 2017 Aug 24. ClinicalTrials.gov: FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652806	Intervention ^a
34	NCT02652819	FibroGen. 2017 Aug 24. ClinicalTrials.gov: FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652819	Vergleichstherapie
35	NCT01630889	FibroGen. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Open Label Extension Study for the Long-term Efficacy and Safety of FG-4592 in Dialysis and Non-dialysis Chronic Kidney Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630889	Vergleichstherapie
36	NCT04059913	FibroGen. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Roxadustat Dosing Regimens for the Treatment of Anemia in Dialysis Subjects With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04059913	Vergleichstherapie
37	NCT04621331	FibroGen A. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Investigating the Efficacy, Safety and PK of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621331	Population
38	NCT03303066	FibroGen A. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Lower Risk MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303066	Population
39	NCT04410198	FibroGen A. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of Roxadustat Conversion in Subjects Receiving Stable ESA or as Initial Anemia Treatment in Chronic Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410198	Vergleichstherapie
40	NCT04484857	FibroGen A. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of Roxadustat Conversion in Subjects Receiving Stable ESA or as Initial Anemia Treatment in Hemodialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484857	Vergleichstherapie
41	NCT01750190	FibroGen Astellas Pharma Europe BVA. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of FG-4592 for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Receiving Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750190	Vergleichstherapie
42	NCT02273726	FibroGen Astellas Pharma Europe BVA. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Stable Dialysis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273726	Intervention ^a
43	NCT02052310	FibroGen Astellas Pharma Europe BVA. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study for Treatment of Anemia in ESRD Newly Initiated Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052310	Intervention ^a
44	NCT04076943	FibroGen AstraZeneca Astellas Pharma Inc. 2020 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat for the Treatment of Chemotherapy Induced Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076943	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	NCT03263091	FibroGen AstraZeneca Astellas Pharma Inc. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Patients With Lower Risk MDS With Low Red Blood Cell Transfusion Burden. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263091	Population
46	NCT01596855	FibroGen. 2013 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Study of FG-4592 in Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596855	Studiendauer
47	NCT03371134	Istituto Ortopedico Galeazzi. 2017 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Role of HIF-1 α in Skeletal Muscle Aging. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371134	Population
48	NCT04925011	Mao Jianhua. 2021 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Investigating the Efficacy and Safety of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925011	Population
49	NCT04454879	Peking University First Hospital. 2021 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Different Doses of Roxadustat Treatment for Anemia in Peritoneal Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454879	Vergleichs-therapie
50	NCT04803864	Ruijin Hospital. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Study of Roxadustat in the Treatment of Acute Myocardial Infarction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803864	Population
51	NCT04502537	Shenzhen Second People's Hospital. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Roxadustat for Anemia in Patients With CKD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502537	Studientyp
52	NCT04925661	Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.. 2021 Jun 24. ClinicalTrials.gov: HEC53856 Phase Ib Study in Patients With Non-dialysis Renal Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925661	Vergleichs-therapie
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
53	2012-005180-27	Astellas Pharma Europe BV. 2013 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients not on Dialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005180-27	Vergleichs-therapie
54	2013-000951-42	Astellas Pharma Europe BV. 2013 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000951-42	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	2013-001497-16	Astellas Pharma Europe BV. 2014 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Maintenance Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease Subjects on Stable Dia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001497-16	Intervention ^a
56	2018-002924-18	Astellas Pharma Global Development Inc.. 2019 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1 Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Roxadustat Following a Single Dose of Pediatric Azo Dye-free Tablet and Pediatric Azo Dye free Mini-tablet (Solid and Suspension).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002924-18	Population
57	2014-000780-40	AstraZeneca AB. 2014 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Dialysis Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000780-40	Intervention ^a
58	2014-000770-19	AstraZeneca AB. 2015 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients not on D.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000770-19	Vergleichs-therapie
59	2013-002753-30	FibroGen I. 2014 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Incident-dialysis Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002753-30	Intervention ^a
60	2017-001773-17	FibroGen I. 2017 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001773-17	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
61	NCT02161796	Astellas Pharma Europe BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Dose-proportionality and Effects of FG-4592 in Healthy Young and Elderly Male and Female Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161796	Population
62	NCT02252731	Astellas Pharma Europe BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of FG-4592 on the Exposure, Safety and Tolerability and Effect of Warfarin in Healthy Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252731	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT02161224	Astellas Pharma Europe BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Exposure and Safety and Tolerability of a Single Dose of FG-4592 in Subjects With Moderately Diminished Liver Function Compared to Those With Normal Liver Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161224	Population
64	EUCTR2013-001497-16-GB	Astellas Pharma Europe BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Maintenance Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease Subjects on Stable Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001497-16-GB	Intervention ^a
65	EUCTR2012-005180-27-GB	Astellas Pharma Europe BV. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005180-27-GB	Vergleichs-therapie
66	EUCTR2013-000951-42-GB	Astellas Pharma Europe BV. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Roxadustat in the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000951-42-GB	Intervention ^a
67	EUCTR2013-000951-42-DE	Astellas Pharma Europe BV. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Roxadustat in the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000951-42-DE	Intervention ^a
68	NCT02965040	Astellas Pharma Europe BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Roxadustat in Subjects With Different Degrees of Renal Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965040	Population
69	NCT02021318	Astellas Pharma Europe BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients, Not on Dialysis, in Comparison to Darbepoetin Alfa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021318	Intervention ^a
70	NCT02278341	Astellas Pharma Europe BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Roxadustat in the Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Stable Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278341	Intervention ^a
71	NCT01887600	Astellas Pharma Europe BV. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Requiring Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887600	Vergleichs-therapie
72	DRKS00008827	Astellas Pharma Europe BV. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008827	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	DRKS00008806	Astellas Pharma Europe BV. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Maintenance Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease Subjects on Stable Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008806	Intervention ^a
74	PER-058-15	Astellas Pharma Europe BV. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ROXADUSTAT FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS NOT ON DIALYSIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-15	Vergleichs- therapie
75	EUCTR2018-002924-18-DE	Astellas Pharma Global Development I. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Study to Assess the Relative Bioavailability of Roxadustat Azo Dye-free Tablet in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002924-18-DE	Population
76	NCT03960489	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Relative Bioavailability of Roxadustat Following a Single Dose of Pediatric Azo Dye-free Tablet Formulation and Pediatric Azo Dye-free Mini-tablet Formulation Compared to a Single Dose of Azo Dye-containing Tablet Formulation in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960489	Population
77	NCT00978198	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of ASP1517 in Healthy Non-elderly Male Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978198	Population
78	NCT02693613	Astellas Pharma Inc. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of ASP1517 With Kremezín®. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693613	Population
79	NCT02805374	Astellas Pharma Inc. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: A Food Effect Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP1517. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805374	Population
80	NCT02952040	Astellas Pharma Inc. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP1517 and Lanthanum Carbonate Hydrate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952040	Population
81	NCT02779764	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Long Term Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia Converted From Erythropoieses Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779764	Vergleichs- therapie
82	NCT02780141	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Erythropoieses Stimulating Agent (ESA)-Naive Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780141	Vergleichs- therapie

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT02952092	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952092	Intervention ^a
84	NCT02780726	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780726	Vergleichstherapie
85	NCT01888445	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Effect of ASP1517 After Intermittent Oral Dosing in Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia Compared With Darbepoetin as a Reference Drug. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888445	Intervention ^a
86	NCT01083888	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ASP1517 Pharmacokinetics Study in Anemia Patients on Hemodialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083888	Studientyp
87	NCT02988973	Astellas Pharma Inc. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02988973	Intervention ^a
88	NCT02964936	Astellas Pharma Inc. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: A Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in ESA-untreated Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964936	Vergleichstherapie
89	NCT01964196	Astellas Pharma Inc. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: ASP1517 Phase 2 Clinical Trial - Double-Blind Study of ASP1517 for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01964196	Vergleichstherapie
90	NCT04408820	Astellas Pharma Inc. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Post-marketing Surveillance of EVRENZO [®] Tablets (Roxadustat) in Dialysis-dependent Patients With Renal Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408820	Vergleichstherapie
91	NCT02174627	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD), Not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174627	Vergleichstherapie
92	DRKS00007594	AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007594	Vergleichstherapie
93	NCT04655027	AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Effect of Roxadustat Versus Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) on Oral Iron Absorption in Chinese Patients With Anemia of Chronic Kidney Disease (CKD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655027	Studiendauer

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	PER-068-14	ASTRAZENECA - PERÇs. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-068-14	Vergleichs-therapie
95	PER-067-14	ASTRAZENECA - PERÇs. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ROXADUSTAT IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN DIALYSIS PATIENTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-067-14	Intervention ^a
96	EUCTR2014-000780-40-CZ	AstraZeneca AB. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of roxadustat to treat anemia in patients with chronic kidney disease, on dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000780-40-CZ	Intervention ^a
97	EUCTR2014-000770-19-BG	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of roxadustat to treat anemia in patients with chronic kidney disease (CKD), not on dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000770-19-BG	Vergleichs-therapie
98	EUCTR2014-000770-19-DE	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of roxadustat to treat anemia in patients with chronic kidney disease (CKD), not on dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000770-19-DE	Vergleichs-therapie
99	EUCTR2014-000780-40-ES	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of roxadustat to treat anemia in patients with chronic kidney disease, on dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000780-40-ES	Intervention ^a
100	CTRI/2015/12/006461	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006461	Intervention ^a
101	CTRI/2015/12/006412	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Roxadustat with compare to Placebo for treatment of Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD), Not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006412	Vergleichs-therapie
102	NCT00761657	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase 2 Study of FG-4592 in Subjects With Anemia and Chronic Kidney Disease Not Requiring Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00761657	Vergleichs-therapie
103	NCT01244763	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of FG-4592 in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01244763	Vergleichs-therapie

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT01599507	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of FG-4592 in Subjects With Chronic Kidney Disease in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599507	Vergleichstherapie
105	NCT01147666	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of FG-4592 in Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147666	Studiendauer
106	NCT01596855	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of FG-4592 in Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596855	Studiendauer
107	NCT01414075	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of FG-4592 to Correct Anemia in New Dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414075	Vergleichstherapie
108	NCT01376063	FibroGen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Investigate the Interaction Between FG-4592 and Rosiglitazone in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376063	Population
109	NCT02652806	FibroGen. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652806	Intervention ^a
110	NCT02652819	FibroGen. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652819	Vergleichstherapie
111	NCT01750190	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of FG-4592 for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Receiving Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01750190	Vergleichstherapie
112	NCT04076943	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat for the Treatment of Chemotherapy Induced Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076943	Population
113	NCT02273726	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Stable Dialysis Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273726	Intervention ^a
114	NCT04621331	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Investigating the Efficacy, Safety and PK of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04621331	Population
115	NCT01630889	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Open Label Extension Study for the Long-term Efficacy and Safety of FG-4592 in Dialysis and Non-dialysis Chronic Kidney Disease Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01630889	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	NCT02052310	FibroGen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study for Treatment of Anemia in ESRD Newly Initiated Dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052310	Intervention ^a
117	NCT03263091	FibroGen. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Patients With Lower Risk MDS With Low Red Blood Cell Transfusion Burden. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263091	Population
118	NCT03303066	FibroGen. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Lower Risk MDS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03303066	Population
119	NCT04059913	FibroGen. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Roxadustat Dosing Regimens for the Treatment of Anemia in Dialysis Subjects With Chronic Kidney Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04059913	Vergleichs-therapie
120	NCT04410198	FibroGen. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Study of Roxadustat Conversion in Subjects Receiving Stable ESA or as Initial Anemia Treatment in Chronic Dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410198	Vergleichs-therapie
121	NCT04484857	FibroGen. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Study of Roxadustat Conversion in Subjects Receiving Stable ESA or as Initial Anemia Treatment in Hemodialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484857	Vergleichs-therapie
122	EUCTR2013-002753-30-EE	FibroGen Inc. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Incident-dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002753-30-EE	Intervention ^a
123	EUCTR2017-001773-17-ES	FibroGen Inc. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of roxadustat to treat anemia in patients with lower risk Myelodysplastic Syndrome (MDS), who require 1 to 4 packs of Red Blood Cells through transfusion every 8-weeks. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001773-17-ES	Population
124	PER-038-14	FIBROGEN INC. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF FG-4592 IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN INCIDENT-DIALYSIS PATIENTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-14	Intervention ^a
125	PER-041-14	FIBROGEN I. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ROXADUSTAT (FG-4592) FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS NOT ON DIALYSIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-041-14	Vergleichs-therapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	CTRI/2021/03/031725	FibroGen Inc. 2021 Mrz 23. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anaemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) with Low Red Blood Cell Transfusion Burden. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031725	Population
127	JPRN-UMIN000039729	Japanese Red Cross Asahikawa Hospital. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Different Response to Roxadustat Treatment for Anemia Between Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039729	Studientyp
128	NCT04925011	Mao Jianhua. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Investigating the Efficacy and Safety of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925011	Population
129	JPRN-UMIN000039234	Nagakubo Hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study of effectiveness and safety of roxadustat for renal anemia in dialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039234	Studientyp
130	JPRN-UMIN000042873	Nakajima. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Open-label crossover trial for the efficacy and safety of switching to HIF-PH inhibitor in anemic patients with maintenance hemodialysis treated by ESA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042873	Studientyp
131	KCT0001691	Novotech 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Incident-dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001691	Intervention ^a
132	KCT0001690	Novotech. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of Roxadustat(FG-4592) for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients not on Dialysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001690	Vergleichstherapie
133	NCT04454879	Peking University First Hospital. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Different Doses of Roxadustat Treatment for Anemia in Peritoneal Dialysis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454879	Vergleichstherapie
134	NCT04803864	Ruijin Hospital. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Study of Roxadustat in the Treatment of Acute Myocardial Infarction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04803864	Population
135	ChiCTR2000036633	Ruijin Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: The effect of roxadustat on infarct size reduction of acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036633	Population
136	JPRN-UMIN000039598	Saitama. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Effect of roxadustat on renal anemia in hemodialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039598	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	ChiCTR1900028462	Shandong People's Hospital. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Roxadustat Treatment for Chronic Erythropoietin-Hyporesponsive Anemia in Subjects Undergoing Long-Term Hemodialysis: a Single-Arm, Multicenter Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028462	Vergleichstherapie
138	NCT04502537	Shenzhen Second People's Hospital. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Roxadustat for Anemia in Patients With CKD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502537	Studientyp
139	ChiCTR1900025765	Sichuan Provincial People's Hospital. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: Renal disEAsE observational CoHort Database-ROxadustat in treating Anemia in Dialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025765	Studientyp
140	NCT04925661	Sunshine Lake Pharma Co. Ltd.. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: HEC53856 Phase Ib Study in Patients With Non-dialysis Renal Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925661	Vergleichstherapie
141	ChiCTR1900026597	The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Effect of Roxadustat on residual renal function in Peritoneal Dialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026597	Studientyp
142	ChiCTR2000035054	The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: An observational study on roxadustat in the treatment of renal anemia in peritoneal dialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035054	Intervention ^b
143	ChiCTR2000039194	The Second Hospital of Tianjin medical university. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Clinical application of hypoxia inducible factor proline hydroxylase inhibitor in restless legs syndrome of end stage renal disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039194	Population
144	ChiCTR2000041202	The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (Gener Hospital). 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effects of Roxadustat on left ventricular hypertrophy and cardiac function in hemodialysis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041202	Population
145	ChiCTR2000030960	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Explore the protective effect of Roxadustat on grafts in organ transplants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030960	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
146	ChiCTR200003122	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Cancelled by the investigator A prospective randomized controlled trial of roxadustat for the first recipient to alleviate delayed graft function and acute rejection after renal transplantation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031222	Population
147	ChiCTR2000032858	The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A prospective study of roxadustat in reducing delayed graft function and acute rejection after renal transplantation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032858	Population
148	ChiCTR2000030998	West China Hospital, Sichuan University. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Evaluation of efficacy and safety of Roxadustat in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis or peritoneal dialysis: a real-world registration study in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030998	Studientyp
149	ChiCTR2000039934	Western Theater Air Force Hospital. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: The role of oral losartan in the prevention of acute mountain sickness: a randomized controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039934	Population

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

a: Ausschlussgrund „Intervention“ als Ergebnis der detaillierten quantitativen und qualitativen Prüfung der Übereinstimmung von Studiendaten bzw. -vorgaben und FI-Vorgaben anhand von verfügbaren Studienunterlagen (Studienprotokolle, Studienberichte und *Post hoc*-Analysen der Charakteristika der Studienpopulation anhand von Studiendaten). Deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation erfüllten die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1).

b: Die Prüfarzt-gesponserte Studie ChiCTR2000035054 wird im Register als nicht randomisiert gelistet, die identifizierte Publikation Hou et al. 2021 verweist auf diesen Registerbeitrag, beschreibt die Studie jedoch davon abweichend als randomisiert. Ausschlussgrund „Intervention“ als Ergebnis einer detaillierten qualitativen Prüfung der Übereinstimmung von Studienvorgaben und FI-Vorgaben anhand von begrenzt verfügbaren Studienunterlagen (nur Vollpublikation verfügbar, keine weiteren Unterlagen oder Daten). Es wurde angenommen, dass kein Patient im Interventions-Arm die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI erfüllte (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.1).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Nicht zutreffend.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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:
