Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Roxadustat (Evrenzo™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A – Anhang 4G

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung

Ergänzende Analysen
zu randomisierten aktiv-kontrollierten Studien
(Roxadustat vs. Erythropoetin-stimulierende Substanz,
Studiendauer ≥ 24 Wochen)

Stand: 03.09.2021

Inhaltsverzeichnis Anhang 4G

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 24
Abkürzungsverzeichnis ... 157
4G Ergänzende Ergebnisse ... 162
4G.1 Ergänzende Ergebnisse RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
4G.1.1 Präambel ... 162
4G.1.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1) ... 163
4G.1.3 Studiendesign und Studienpopulationen ... 165
4G.1.4 Verzerrungspotenzial ... 241
4G.1.5 Endpunkte ... 242
4G.1.5.1 Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ ... 248
4G.1.5.2 Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“ ... 292
4G.1.5.3 Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ ... 298
4G.1.5.4 Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“ ... 307
4G.1.5.5 Endpunkt „Verbesserung im PGIC“ ... 322
4G.1.5.6 Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“ ... 331
4G.1.5.7 Endpunkt „Veränderung des SF-36“ ... 358
4G.1.5.8 Endpunkt „MACE/MACE+“ ... 443
4G.1.5.9 Endpunkt „UE“ ... 521
4G.1.5.9.1 „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“ ... 578
4G.1.5.9.2 „UESI“ ... 1156
4G.1.5.9.3 „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)“ ... 1204
4G.1.5.9.4 „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)“ ... 1252
4G.1.5.9.5 „Therapieabbruch aufgrund von UE (SOC/PT)“ ... 1309
4G.1.5.9.6 Zusammenfassung „UE“ – Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT ... 1361
4G.1.5.10 Subgruppenanalysen ... 1362
4G.1.5.10.1 Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen ... 1365
4G.1.5.10.1.1 Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ ... 1365
4G.1.5.10.1.2 Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“ ... 1366
4G.1.5.10.1.3 Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ ... 1366
4G.1.5.10.1.4 Endpunkt „EQ-5D VAS“ ... 1367
4G.1.5.10.1.5 Endpunkt „PGIC“ ... 1368
4G.1.5.10.1.6 Endpunkt „FACT-An“ ... 1368
4G.1.5.10.1.7 Endpunkt „SF-36“ ... 1370
4G.1.5.10.1.8 Endpunkt „MACE/MACE+“ ... 1373
4G.1.5.10.1.9 Endpunkt „UE“ ... 1378
4G.1.5.10.2 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ ... 1393

4G.1.5.10.3 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ ... 1397
4G.1.5.10.4 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „EQ-5D VAS“ ... 1402
4G.1.5.10.5 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Verbesserung im PGIC“ ... 1406
4G.1.5.10.6 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“ 1409
4G.1.5.10.7 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Veränderung im SF-36“ ... 1417
4G.1.5.10.8 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „MACE/MACE+“ ... 1458
4G.1.5.10.9 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UE“ ... 1465
4G.1.5.10.9.1 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UE (SOC/PT ≥ 10 % in min. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“ ... 1477
4G.1.5.10.9.2 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UESI“ ... 1485
4G.1.5.10.9.3 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ ... 1492
4G.1.5.10.9.4 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ ... 1496
4G.1.6 Liste der Studien ... 1500
4G.2 Referenzliste ... 1504
Anhang 4G-A : Methodik der Studien ... 1508

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle Anhang 4G-1: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA 164

Tabelle Anhang 4G-2: Charakterisierung der Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle Anhang 4G-3: Charakterisierung der Intervention und Vortherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle Anhang 4G-4: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie DOLOMITES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle Anhang 4G-5: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0310 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle Anhang 4G-6: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie HIMALAYAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Tabelle Anhang 4G-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie ROCKIES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle Anhang 4G-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie SIERRAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle Anhang 4G-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie PYRENEES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle Anhang 4G-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie FGCL-4592-806 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209

Tabelle Anhang 4G-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0307 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Tabelle Anhang 4G-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0304 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle Anhang 4G-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – ITT der Studie ChiCTR2000035054– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle Anhang 4G-14: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Morbidität 245

Tabelle Anhang 4G-15: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Lebensqualität 246

Tabelle Anhang 4G-16: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Verträglichkeit 247

Tabelle Anhang 4G-17: Operationalisierung des Endpunkts „Hämatologisches Ansprechen“ 248

Tabelle Anhang 4G-18: Erhebungszeitraum und -punkte für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Tabelle Anhang 4G-19: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle Anhang 4G-20: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einer achtwöchigen Erhaltungsphase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle Anhang 4G-21: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 252

Tabelle Anhang 4G-22: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 253

Tabelle Anhang 4G-23: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 254

Tabelle Anhang 4G-24: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 255

Tabelle Anhang 4G-25: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 256

Tabelle Anhang 4G-26: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 257

Tabelle Anhang 4G-27: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 258

Tabelle Anhang 4G-28: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 259

Tabelle Anhang 4G-29: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 260

Tabelle Anhang 4G-30: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 262

Tabelle Anhang 4G-31: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu Wo. 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054 263

Tabelle Anhang 4G-32: Ergebnisse für „Mittlerer Hb-Wert (g/dl) über eine achtwöchige Erhaltungsphase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Tabelle Anhang 4G-33: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 265

Tabelle Anhang 4G-34: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 266

Tabelle Anhang 4G-35: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 267

Tabelle Anhang 4G-36: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 268

Tabelle Anhang 4G-37: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 270

Tabelle Anhang 4G-38: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 271

Tabelle Anhang 4G-39: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 272

Tabelle Anhang 4G-40: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 274

Tabelle Anhang 4G-41: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 275

Tabelle Anhang 4G-42: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 277

Tabelle Anhang 4G-43: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu Wo. 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054 279

Tabelle Anhang 4G-44: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle Anhang 4G-45: Operationalisierung des Endpunkts „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“ 292

Tabelle Anhang 4G-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293

Tabelle Anhang 4G-47: Operationalisierung des Endpunkts „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ 298

Tabelle Anhang 4G-48: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle Anhang 4G-49: Ergebnisse für „Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) von T. 1 bis Wo. 36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300
Tabelle Anhang 4G-50: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der EQ-5D VAS“ 307
Tabelle Anhang 4G-51: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Veränderung der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307
Tabelle Anhang 4G-52: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Veränderung der EQ-5D VAS“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308
Tabelle Anhang 4G-53: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308
Tabelle Anhang 4G-54: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 309
Tabelle Anhang 4G-55: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 310
Tabelle Anhang 4G-56: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 310
Tabelle Anhang 4G-57: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 311
Tabelle Anhang 4G-58: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 311
Tabelle Anhang 4G-59: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 312
Tabelle Anhang 4G-60: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 312
Tabelle Anhang 4G-61: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 313
Tabelle Anhang 4G-62: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 313
Tabelle Anhang 4G-63: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 314

Tabelle Anhang 4G-64: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 314

Tabelle Anhang 4G-65: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 315

Tabelle Anhang 4G-66: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 315

Tabelle Anhang 4G-67: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 316

Tabelle Anhang 4G-68: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 316

Tabelle Anhang 4G-69: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 317

Tabelle Anhang 4G-70: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung im PGIC“ 322

Tabelle Anhang 4G-71: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Verbesserung im PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322

Tabelle Anhang 4G-72: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Verbesserung PGIC“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322

Tabelle Anhang 4G-73: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Verbesserung im PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 323

Tabelle Anhang 4G-74: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung im FACT-An“ 331

Tabelle Anhang 4G-75: Erhebungszeitraum und -punkte für „Verbesserung im FACT-An“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332

Tabelle Anhang 4G-76: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Verbesserung im FACT-An“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332

Tabelle Anhang 4G-77: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline über den gesamten Studienverlauf (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 333

Tabelle Anhang 4G-78: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 334

Tabelle Anhang 4G-79: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 335

Tabelle Anhang 4G-80: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 336

Tabelle Anhang 4G-81: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 336

Tabelle Anhang 4G-82: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 337

Tabelle Anhang 4G-83: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 338

Tabelle Anhang 4G-84: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 338

Tabelle Anhang 4G-85: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 339

Tabelle Anhang 4G-86: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 340

Tabelle Anhang 4G-87: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 340

Tabelle Anhang 4G-88: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 341

Tabelle Anhang 4G-89: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 341

Tabelle Anhang 4G-90: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 342

Tabelle Anhang 4G-91: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 343

Tabelle Anhang 4G-92: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 343

Tabelle Anhang 4G-93: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung im SF-36“ 358

Tabelle Anhang 4G-94: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Verbesserung im SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 359

Tabelle Anhang 4G-95: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Veränderung des SF-36“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 359

Tabelle Anhang 4G-96: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle Anhang 4G-97: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 367

Tabelle Anhang 4G-98: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 370

Tabelle Anhang 4G-99: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 374

Tabelle Anhang 4G-100: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 375

Tabelle Anhang 4G-101: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 377

Tabelle Anhang 4G-102: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 379

Tabelle Anhang 4G-103: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 382

Tabelle Anhang 4G-104: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 384

Tabelle Anhang 4G-105: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 386

Tabelle Anhang 4G-106: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse 388

Tabelle Anhang 4G-107: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 391

Tabelle Anhang 4G-108: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 392

Tabelle Anhang 4G-109: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 394

Tabelle Anhang 4G-110: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 396

Tabelle Anhang 4G-111: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 399

Tabelle Anhang 4G-112: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 400

Tabelle Anhang 4G-113: Operationalisierung des Endpunkts „MACE/MACE+“ 443

Tabelle Anhang 4G-114: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 445

Tabelle Anhang 4G-115: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 445

Tabelle Anhang 4G-116: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 447

Tabelle Anhang 4G-117: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 448

Tabelle Anhang 4G-118: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 449

Tabelle Anhang 4G-119: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 450

Tabelle Anhang 4G-120: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 451

Tabelle Anhang 4G-121: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 452

Tabelle Anhang 4G-122: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 453

Tabelle Anhang 4G-123: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 454

Tabelle Anhang 4G-124: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 455

Tabelle Anhang 4G-125: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 456
Tabelle Anhang 4G-126: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 457
Tabelle Anhang 4G-127: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 458
Tabelle Anhang 4G-128: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 459
Tabelle Anhang 4G-129: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 460
Tabelle Anhang 4G-130: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 461
Tabelle Anhang 4G-131: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 462
Tabelle Anhang 4G-132: Operationalisierung des Endpunkts „UE“ 521
Tabelle Anhang 4G-133: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 523
Tabelle Anhang 4G-134: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 524
Tabelle Anhang 4G-135: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 525
Tabelle Anhang 4G-136: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 526
Tabelle Anhang 4G-137: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 527
Tabelle Anhang 4G-138: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 528
Tabelle Anhang 4G-139: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 529
Tabelle Anhang 4G-140: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 530
Tabelle Anhang 4G-141: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 531
Tabelle Anhang 4G-142: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 532
Tabelle Anhang 4G-143: Ergebnisse für „UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054 532

Tabelle Anhang 4G-144: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 533

Tabelle Anhang 4G-145: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 534

Tabelle Anhang 4G-146: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 534

Tabelle Anhang 4G-147: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 535

Tabelle Anhang 4G-148: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 536

Tabelle Anhang 4G-149: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 536

Tabelle Anhang 4G-150: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 537

Tabelle Anhang 4G-151: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 537

Tabelle Anhang 4G-152: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 538

Tabelle Anhang 4G-153: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 539

Tabelle Anhang 4G-154: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 578

Tabelle Anhang 4G-155: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 588

Tabelle Anhang 4G-156: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 598

Tabelle Anhang 4G-157: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 599

Tabelle Anhang 4G-158: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 613

Tabelle Anhang 4G-159: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 629

Tabelle Anhang 4G-160: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 647

Tabelle Anhang 4G-161: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 657

Tabelle Anhang 4G-162: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 662

Tabelle Anhang 4G-163: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 664

Tabelle Anhang 4G-164: Zusätzliche Ergebnisse für „UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054 666

Tabelle Anhang 4G-165: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1156

Tabelle Anhang 4G-166: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1157

Tabelle Anhang 4G-167: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1158

Tabelle Anhang 4G-168: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1160

Tabelle Anhang 4G-169: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1161

Tabelle Anhang 4G-170: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1162

Tabelle Anhang 4G-171: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1164

Tabelle Anhang 4G-172: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1165

Tabelle Anhang 4G-173: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307..... 1166

Tabelle Anhang 4G-174: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304..... 1168

Tabelle Anhang 4G-175: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1204

Tabelle Anhang 4G-176: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1206

Tabelle Anhang 4G-177: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310..... 1207

Tabelle Anhang 4G-178: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 1208

Tabelle Anhang 4G-179: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1209

Tabelle Anhang 4G-180: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1210

Tabelle Anhang 4G-181: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1213

Tabelle Anhang 4G-182: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1214

Tabelle Anhang 4G-183: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307..... 1214

Tabelle Anhang 4G-184: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304..... 1215

Tabelle Anhang 4G-185: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1252

Tabelle Anhang 4G-186: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1254

Tabelle Anhang 4G-187: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1255

Tabelle Anhang 4G-188: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1256

Tabelle Anhang 4G-189: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1258

Tabelle Anhang 4G-190: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1259

Tabelle Anhang 4G-191: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1262

Tabelle Anhang 4G-192: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1263

Tabelle Anhang 4G-193: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1264

Tabelle Anhang 4G-194: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 1264

Tabelle Anhang 4G-195: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1309

Tabelle Anhang 4G-196: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1311

Tabelle Anhang 4G-197: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310..... 1313

Tabelle Anhang 4G-198: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 1315

Tabelle Anhang 4G-199: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1318

Tabelle Anhang 4G-200: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1322

Tabelle Anhang 4G-201: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1325

Tabelle Anhang 4G-202: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1327

Tabelle Anhang 4G-203: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1329

Tabelle Anhang 4G-204: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 1331

Tabelle Anhang 4G-205: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1332

Tabelle Anhang 4G-206: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE 1334

Tabelle Anhang 4G-207: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1336

Tabelle Anhang 4G-208: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1338

Tabelle Anhang 4G-209: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1340

Tabelle Anhang 4G-210: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1344

Tabelle Anhang 4G-211: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1347

Tabelle Anhang 4G-212: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1349

Tabelle Anhang 4G-213: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1351

Tabelle Anhang 4G-214: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304 1353

Tabelle Anhang 4G-215: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1362

Tabelle Anhang 4G-216: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1365

Tabelle Anhang 4G-217: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1366

Tabelle Anhang 4G-218: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1366

Tabelle Anhang 4G-219: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1367

Tabelle Anhang 4G-220: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung im PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1368

Tabelle Anhang 4G-221: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1368

Tabelle Anhang 4G-222: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Veränderung der Skalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1370

Tabelle Anhang 4G-223: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „MACE/MACE“ (OT-7) (inkl. Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1373

Tabelle Anhang 4G-224: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „MACE/MACE+“ (on-study) (inkl. Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1376

Tabelle Anhang 4G-225: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1378

Tabelle Anhang 4G-226: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1380

Tabelle Anhang 4G-227: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE (SOC/PT ≥ 10 % in min. einem Studienarm und

zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1382

Tabelle Anhang 4G-228: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1386

Tabelle Anhang 4G-229: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1391

Tabelle Anhang 4G-230: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1392

Tabelle Anhang 4G-231: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1393

Tabelle Anhang 4G-232: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1394

Tabelle Anhang 4G-233: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1397

Tabelle Anhang 4G-234: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1400

Tabelle Anhang 4G-235: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1402

Tabelle Anhang 4G-236: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1404

Tabelle Anhang 4G-237: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1406

Tabelle Anhang 4G-238: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1409

Tabelle Anhang 4G-239: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1411

Tabelle Anhang 4G-240: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1413

Tabelle Anhang 4G-241: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1414

Tabelle Anhang 4G-242: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1417

Tabelle Anhang 4G-243: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1419

Tabelle Anhang 4G-244: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1421

Tabelle Anhang 4G-245: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1423

Tabelle Anhang 4G-246: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1425

Tabelle Anhang 4G-247: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1427

Tabelle Anhang 4G-248: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1429

Tabelle Anhang 4G-249: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1431

Tabelle Anhang 4G-250: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1433

Tabelle Anhang 4G-251: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1435

Tabelle Anhang 4G-252: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1436

Tabelle Anhang 4G-253: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310 1438

Tabelle Anhang 4G-254: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1439

Tabelle Anhang 4G-255: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1441

Tabelle Anhang 4G-256: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1442

Tabelle Anhang 4G-257: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1443

Tabelle Anhang 4G-258: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1445

Tabelle Anhang 4G-259: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1447

Tabelle Anhang 4G-260: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1448

Tabelle Anhang 4G-261: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307 1450

Tabelle Anhang 4G-262: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1451

Tabelle Anhang 4G-263: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1453

Tabelle Anhang 4G-264: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1455

Tabelle Anhang 4G-265: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE“ (OT-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) ... 1458

Tabelle Anhang 4G-266: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE+“ (OT-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)... 1460

Tabelle Anhang 4G-267: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE+“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)... 1462

Tabelle Anhang 4G-268: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1465

Tabelle Anhang 4G-269: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1467

Tabelle Anhang 4G-270: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)... 1469

Tabelle Anhang 4G-271: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1471

Tabelle Anhang 4G-272: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1472

Tabelle Anhang 4G-273: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE “ (OT-7, Ergänzende Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1474

Tabelle Anhang 4G-274: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1475

Tabelle Anhang 4G-275: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1477

Tabelle Anhang 4G-276: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1479

Tabelle Anhang 4G-277: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1481

Tabelle Anhang 4G-278: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1482

Tabelle Anhang 4G-279: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806 1484

Tabelle Anhang 4G-280: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1485

Tabelle Anhang 4G-281: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1487

Tabelle Anhang 4G-282: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1489

Tabelle Anhang 4G-283: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1490

Tabelle Anhang 4G-284: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1492

Tabelle Anhang 4G-285: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1494

Tabelle Anhang 4G-286: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1496

Tabelle Anhang 4G-287: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut “ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1498

Tabelle Anhang 4G-288: Liste der Studien und der zugehörigen Quellen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1500

Tabelle Anhang 4G-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1508

Tabelle Anhang 4G-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0310 1527

Tabelle Anhang 4G-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1541

Tabelle Anhang 4G-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ROCKIES (D5740C00002) 1562

Tabelle Anhang 4G-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1591

Tabelle Anhang 4G-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1611

Tabelle Anhang 4G-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FGCL-4592-806 1633

Tabelle Anhang 4G-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0307 1647

Tabelle Anhang 4G-297: Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0304 1662

Tabelle Anhang 4G-298: Studiendesign und -methodik für Studie ChiCTR2000035054 .. 1677

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung Anhang 4G-1: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 282
Abbildung Anhang 4G-2: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse ... 282
Abbildung Anhang 4G-3: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 ... 283
Abbildung Anhang 4G-4: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) ... 283
Abbildung Anhang 4G-5: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie ROCKIES (D5740C00002) ... 284
Abbildung Anhang 4G-6: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) ... 284
Abbildung Anhang 4G-7: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) ... 285
Abbildung Anhang 4G-8: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie FGCL-4592-806 ... 285
Abbildung Anhang 4G-9: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 ... 286
Abbildung Anhang 4G-10: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 286
Abbildung Anhang 4G-11: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie ChiCTR2000035054 ... 287
Abbildung Anhang 4G-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 287
Abbildung Anhang 4G-13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse ... 288
Abbildung Anhang 4G-14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0310 ... 288
Abbildung Anhang 4G-15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) ... 289
Abbildung Anhang 4G-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) ... 289
Abbildung Anhang 4G-17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) ... 290

Abbildung Anhang 4G-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 290
Abbildung Anhang 4G-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie FGCL-4592-806 291
Abbildung Anhang 4G-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0307 . 291
Abbildung Anhang 4G-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0304 . 292
Abbildung Anhang 4G-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 294
Abbildung Anhang 4G-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 295
Abbildung Anhang 4G-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 295
Abbildung Anhang 4G-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 296
Abbildung Anhang 4G-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 296
Abbildung Anhang 4G-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 297
Abbildung Anhang 4G-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 302
Abbildung Anhang 4G-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 303
Abbildung Anhang 4G-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 303
Abbildung Anhang 4G-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 304
Abbildung Anhang 4G-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 304

Abbildung Anhang 4G-33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 305
Abbildung Anhang 4G-34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie FGCL-4592-806 ... 305
Abbildung Anhang 4G-35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie 1517-CL-0307 306
Abbildung Anhang 4G-36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie 1517-CL-0304 306
Abbildung Anhang 4G-37: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 317
Abbildung Anhang 4G-38: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 318
Abbildung Anhang 4G-39: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 318
Abbildung Anhang 4G-40: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 319
Abbildung Anhang 4G-41: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie ROCKIES (D5740C00002) 319
Abbildung Anhang 4G-42: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 320
Abbildung Anhang 4G-43: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 320
Abbildung Anhang 4G-44: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 321
Abbildung Anhang 4G-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 324
Abbildung Anhang 4G-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 325
Abbildung Anhang 4G-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 325
Abbildung Anhang 4G-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse 326
Abbildung Anhang 4G-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 326
Abbildung Anhang 4G-50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 327
Abbildung Anhang 4G-51: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 328

Abbildung Anhang 4G-52: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse 329
Abbildung Anhang 4G-53: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 330
Abbildung Anhang 4G-54: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 345
Abbildung Anhang 4G-55: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 345
Abbildung Anhang 4G-56: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 346
Abbildung Anhang 4G-57: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 346
Abbildung Anhang 4G-58: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 347
Abbildung Anhang 4G-59: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 347
Abbildung Anhang 4G-60: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 348
Abbildung Anhang 4G-61: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 348
Abbildung Anhang 4G-62: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 349
Abbildung Anhang 4G-63: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 349
Abbildung Anhang 4G-64: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 350
Abbildung Anhang 4G-65: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 350
Abbildung Anhang 4G-66: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 351
Abbildung Anhang 4G-67: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 351
Abbildung Anhang 4G-68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 352
Abbildung Anhang 4G-69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 352
Abbildung Anhang 4G-70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 353
Abbildung Anhang 4G-71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 353

Abbildung Anhang 4G-72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 354
Abbildung Anhang 4G-73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 354
Abbildung Anhang 4G-74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 355
Abbildung Anhang 4G-75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 355
Abbildung Anhang 4G-76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 356
Abbildung Anhang 4G-77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 356
Abbildung Anhang 4G-78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie 1517-CL-0307 357
Abbildung Anhang 4G-79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie 1517-CL-0307 357
Abbildung Anhang 4G-80: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 402
Abbildung Anhang 4G-81: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 403
Abbildung Anhang 4G-82: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 403
Abbildung Anhang 4G-83: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 404
Abbildung Anhang 4G-84: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 404
Abbildung Anhang 4G-85: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 405
Abbildung Anhang 4G-86: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 405
Abbildung Anhang 4G-87: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 406
Abbildung Anhang 4G-88: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 406
Abbildung Anhang 4G-89: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 407
Abbildung Anhang 4G-90: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 407
Abbildung Anhang 4G-91: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 408

Abbildung Anhang 4G-92: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 408
Abbildung Anhang 4G-93: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 409
Abbildung Anhang 4G-94: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 409
Abbildung Anhang 4G-95: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 410
Abbildung Anhang 4G-96: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 410
Abbildung Anhang 4G-97: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 411
Abbildung Anhang 4G-98: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 411
Abbildung Anhang 4G-99: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 412
Abbildung Anhang 4G-100: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 412
Abbildung Anhang 4G-101: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 413
Abbildung Anhang 4G-102: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 413
Abbildung Anhang 4G-103: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 414
Abbildung Anhang 4G-104: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 414
Abbildung Anhang 4G-105: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 415
Abbildung Anhang 4G-106: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 415
Abbildung Anhang 4G-107: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 416
Abbildung Anhang 4G-108: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 416
Abbildung Anhang 4G-109: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310 417
Abbildung Anhang 4G-110: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 417
Abbildung Anhang 4G-111: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 418

Abbildung Anhang 4G-112: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 418
Abbildung Anhang 4G-113: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 419
Abbildung Anhang 4G-114: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 419
Abbildung Anhang 4G-115: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 420
Abbildung Anhang 4G-116: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 420
Abbildung Anhang 4G-117: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 421
Abbildung Anhang 4G-118: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 421
Abbildung Anhang 4G-119: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 422
Abbildung Anhang 4G-120: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 422
Abbildung Anhang 4G-121: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 423
Abbildung Anhang 4G-122: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 423
Abbildung Anhang 4G-123: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 424
Abbildung Anhang 4G-124: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 424
Abbildung Anhang 4G-125: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 425
Abbildung Anhang 4G-126: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 425
Abbildung Anhang 4G-127: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 426
Abbildung Anhang 4G-128: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 426
Abbildung Anhang 4G-129: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 427
Abbildung Anhang 4G-130: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 427
Abbildung Anhang 4G-131: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 428

Abbildung Anhang 4G-132: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 428
Abbildung Anhang 4G-133: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 429
Abbildung Anhang 4G-134: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 429
Abbildung Anhang 4G-135: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 430
Abbildung Anhang 4G-136: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 430
Abbildung Anhang 4G-137: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 431
Abbildung Anhang 4G-138: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 431
Abbildung Anhang 4G-139: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 432
Abbildung Anhang 4G-140: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 432
Abbildung Anhang 4G-141: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 433
Abbildung Anhang 4G-142: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 433
Abbildung Anhang 4G-143: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 434
Abbildung Anhang 4G-144: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 434
Abbildung Anhang 4G-145: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 435
Abbildung Anhang 4G-146: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 435
Abbildung Anhang 4G-147: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 436
Abbildung Anhang 4G-148: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 436
Abbildung Anhang 4G-149: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307 437
Abbildung Anhang 4G-150: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 437
Abbildung Anhang 4G-151: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 438

Abbildung Anhang 4G-152: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 438
Abbildung Anhang 4G-153: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 439
Abbildung Anhang 4G-154: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 439
Abbildung Anhang 4G-155: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 440
Abbildung Anhang 4G-156: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 440
Abbildung Anhang 4G-157: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 441
Abbildung Anhang 4G-158: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 441
Abbildung Anhang 4G-159: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0304 ... 442
Abbildung Anhang 4G-160: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 463
Abbildung Anhang 4G-161: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 464
Abbildung Anhang 4G-162: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 464
Abbildung Anhang 4G-163: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 465
Abbildung Anhang 4G-164: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 465
Abbildung Anhang 4G-165: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 466
Abbildung Anhang 4G-166: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 466
Abbildung Anhang 4G-167: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 467
Abbildung Anhang 4G-168: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 467
Abbildung Anhang 4G-169: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 468
Abbildung Anhang 4G-170: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 468

Abbildung Anhang 4G-171: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 469
Abbildung Anhang 4G-172: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 469
Abbildung Anhang 4G-173: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 470
Abbildung Anhang 4G-174: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 470
Abbildung Anhang 4G-175: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 471
Abbildung Anhang 4G-176: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 471
Abbildung Anhang 4G-177: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 472
Abbildung Anhang 4G-178: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 472
Abbildung Anhang 4G-179: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 473
Abbildung Anhang 4G-180: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 473
Abbildung Anhang 4G-181: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 474
Abbildung Anhang 4G-182: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 474
Abbildung Anhang 4G-183: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 475
Abbildung Anhang 4G-184: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 475
Abbildung Anhang 4G-185: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 476
Abbildung Anhang 4G-186: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 476
Abbildung Anhang 4G-187: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 477
Abbildung Anhang 4G-188: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 477
Abbildung Anhang 4G-189: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 478

Abbildung Anhang 4G-190: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 478
Abbildung Anhang 4G-191: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 479
Abbildung Anhang 4G-192: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 479
Abbildung Anhang 4G-193: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 480
Abbildung Anhang 4G-194: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 480
Abbildung Anhang 4G-195: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 481
Abbildung Anhang 4G-196: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 481
Abbildung Anhang 4G-197: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 482
Abbildung Anhang 4G-198: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 482
Abbildung Anhang 4G-199: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 483
Abbildung Anhang 4G-200: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 483
Abbildung Anhang 4G-201: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 484
Abbildung Anhang 4G-202: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 484
Abbildung Anhang 4G-203: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 485
Abbildung Anhang 4G-204: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 485
Abbildung Anhang 4G-205: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 486
Abbildung Anhang 4G-206: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 486
Abbildung Anhang 4G-207: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 487

Abbildung Anhang 4G-208: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 487
Abbildung Anhang 4G-209: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 488
Abbildung Anhang 4G-210: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 488
Abbildung Anhang 4G-211: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 489
Abbildung Anhang 4G-212: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 489
Abbildung Anhang 4G-213: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 490
Abbildung Anhang 4G-214: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 490
Abbildung Anhang 4G-215: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 491
Abbildung Anhang 4G-216: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 491
Abbildung Anhang 4G-217: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 492
Abbildung Anhang 4G-218: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 492
Abbildung Anhang 4G-219: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 493
Abbildung Anhang 4G-220: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 493
Abbildung Anhang 4G-221: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 494
Abbildung Anhang 4G-222: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 494
Abbildung Anhang 4G-223: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 495
Abbildung Anhang 4G-224: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 495
Abbildung Anhang 4G-225: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 496

Abbildung Anhang 4G-226: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 496
Abbildung Anhang 4G-227: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 497
Abbildung Anhang 4G-228: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 497
Abbildung Anhang 4G-229: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 498
Abbildung Anhang 4G-230: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 498
Abbildung Anhang 4G-231: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 499
Abbildung Anhang 4G-232: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 499
Abbildung Anhang 4G-233: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 500
Abbildung Anhang 4G-234: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 500
Abbildung Anhang 4G-235: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 501
Abbildung Anhang 4G-236: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 501
Abbildung Anhang 4G-237: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 502
Abbildung Anhang 4G-238: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 502
Abbildung Anhang 4G-239: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 503
Abbildung Anhang 4G-240: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 503
Abbildung Anhang 4G-241: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 504
Abbildung Anhang 4G-242: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 504
Abbildung Anhang 4G-243: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 505

Abbildung Anhang 4G-244: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 505
Abbildung Anhang 4G-245: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 506
Abbildung Anhang 4G-246: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 506
Abbildung Anhang 4G-247: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 507
Abbildung Anhang 4G-248: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 507
Abbildung Anhang 4G-249: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 508
Abbildung Anhang 4G-250: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 508
Abbildung Anhang 4G-251: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 509
Abbildung Anhang 4G-252: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 509
Abbildung Anhang 4G-253: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 510
Abbildung Anhang 4G-254: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 510
Abbildung Anhang 4G-255: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 511
Abbildung Anhang 4G-256: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 511
Abbildung Anhang 4G-257: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 512
Abbildung Anhang 4G-258: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 512
Abbildung Anhang 4G-259: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 513
Abbildung Anhang 4G-260: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 513
Abbildung Anhang 4G-261: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 514
Abbildung Anhang 4G-262: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 514
Abbildung Anhang 4G-263: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 515

Abbildung Anhang 4G-264: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 515
Abbildung Anhang 4G-265: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 516
Abbildung Anhang 4G-266: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 516
Abbildung Anhang 4G-267: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 517
Abbildung Anhang 4G-268: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 517
Abbildung Anhang 4G-269: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 518
Abbildung Anhang 4G-270: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 518
Abbildung Anhang 4G-271: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 519
Abbildung Anhang 4G-272: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 519
Abbildung Anhang 4G-273: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 520
Abbildung Anhang 4G-274: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 543
Abbildung Anhang 4G-275: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 543
Abbildung Anhang 4G-276: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 544
Abbildung Anhang 4G-277: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 544
Abbildung Anhang 4G-278: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 545
Abbildung Anhang 4G-279: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 545
Abbildung Anhang 4G-280: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 546
Abbildung Anhang 4G-281: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 546
Abbildung Anhang 4G-282: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 547

Abbildung Anhang 4G-283: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 547
Abbildung Anhang 4G-284: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310 548
Abbildung Anhang 4G-285: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310 548
Abbildung Anhang 4G-286: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0310 549
Abbildung Anhang 4G-287: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310 549
Abbildung Anhang 4G-288: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310 550
Abbildung Anhang 4G-289: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 550
Abbildung Anhang 4G-290: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 551
Abbildung Anhang 4G-291: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 551
Abbildung Anhang 4G-292: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) . 552
Abbildung Anhang 4G-293: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 552
Abbildung Anhang 4G-294: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 553
Abbildung Anhang 4G-295: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 553
Abbildung Anhang 4G-296: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 554
Abbildung Anhang 4G-297: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 554
Abbildung Anhang 4G-298: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 555
Abbildung Anhang 4G-299: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 555
Abbildung Anhang 4G-300: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 556
Abbildung Anhang 4G-301: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 556
Abbildung Anhang 4G-302: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 557

Abbildung Anhang 4G-303: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 557
Abbildung Anhang 4G-304: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 558
Abbildung Anhang 4G-305: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 558
Abbildung Anhang 4G-306: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 559
Abbildung Anhang 4G-307: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 559
Abbildung Anhang 4G-308: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 560
Abbildung Anhang 4G-309: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806 560
Abbildung Anhang 4G-310: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806 561
Abbildung Anhang 4G-311: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie FGCL-4592-806 561
Abbildung Anhang 4G-312: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806 562
Abbildung Anhang 4G-313: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806 562
Abbildung Anhang 4G-314: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307 563
Abbildung Anhang 4G-315: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307 563
Abbildung Anhang 4G-316: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0307 564
Abbildung Anhang 4G-317: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307 564
Abbildung Anhang 4G-318: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307 565
Abbildung Anhang 4G-319: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304 565
Abbildung Anhang 4G-320: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304 566
Abbildung Anhang 4G-321: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0304 566
Abbildung Anhang 4G-322: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304 567

Abbildung Anhang 4G-323: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304 567
Abbildung Anhang 4G-324: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 568
Abbildung Anhang 4G-325: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 568
Abbildung Anhang 4G-326: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 569
Abbildung Anhang 4G-327: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 569
Abbildung Anhang 4G-328: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310 570
Abbildung Anhang 4G-329: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 570
Abbildung Anhang 4G-330: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 571
Abbildung Anhang 4G-331: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 571
Abbildung Anhang 4G-332: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 572
Abbildung Anhang 4G-333: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 572
Abbildung Anhang 4G-334: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 573
Abbildung Anhang 4G-335: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 573
Abbildung Anhang 4G-336: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 574
Abbildung Anhang 4G-337: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 574
Abbildung Anhang 4G-338: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806 575
Abbildung Anhang 4G-339: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 575
Abbildung Anhang 4G-340: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307 576
Abbildung Anhang 4G-341: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 576
Abbildung Anhang 4G-342: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304 577

Abbildung Anhang 4G-343: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 679

Abbildung Anhang 4G-344: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 680

Abbildung Anhang 4G-345: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 680

Abbildung Anhang 4G-346: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 681

Abbildung Anhang 4G-347: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 681

Abbildung Anhang 4G-348: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 682

Abbildung Anhang 4G-349: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 682

Abbildung Anhang 4G-350: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 683

Abbildung Anhang 4G-351: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 683

Abbildung Anhang 4G-352: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 684

Abbildung Anhang 4G-353: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinustachykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 684

Abbildung Anhang 4G-354: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 685

Abbildung Anhang 4G-355: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 685

Abbildung Anhang 4G-356: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 686

Abbildung Anhang 4G-357: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 686

Abbildung Anhang 4G-358: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hypothyreose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 687

Abbildung Anhang 4G-359: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 687

Abbildung Anhang 4G-360: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 688

Abbildung Anhang 4G-361: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 688

Abbildung Anhang 4G-362: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 689

Abbildung Anhang 4G-363: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 689

Abbildung Anhang 4G-364: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 690

Abbildung Anhang 4G-365: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 690

Abbildung Anhang 4G-366: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 691

Abbildung Anhang 4G-367: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 691

Abbildung Anhang 4G-368: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 692

Abbildung Anhang 4G-369: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 692

Abbildung Anhang 4G-370: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 693

Abbildung Anhang 4G-371: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 693

Abbildung Anhang 4G-372: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 694

Abbildung Anhang 4G-373: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 694

Abbildung Anhang 4G-374: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 695

Abbildung Anhang 4G-375: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 695

Abbildung Anhang 4G-376: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610). 696

Abbildung Anhang 4G-377: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 696

Abbildung Anhang 4G-378: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 697

Abbildung Anhang 4G-379: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 697

Abbildung Anhang 4G-380: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 698

Abbildung Anhang 4G-381: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 698

Abbildung Anhang 4G-382: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 699

Abbildung Anhang 4G-383: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 699

Abbildung Anhang 4G-384: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 700

Abbildung Anhang 4G-385: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 700

Abbildung Anhang 4G-386: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 701

Abbildung Anhang 4G-387: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 701

Abbildung Anhang 4G-388: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der unteren Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 702

Abbildung Anhang 4G-389: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 702

Abbildung Anhang 4G-390: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 703

Abbildung Anhang 4G-391: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 703

Abbildung Anhang 4G-392: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 704

Abbildung Anhang 4G-393: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tracheobronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 704

Abbildung Anhang 4G-394: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 705

Abbildung Anhang 4G-395: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 705

Abbildung Anhang 4G-396: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 706

Abbildung Anhang 4G-397: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 706

Abbildung Anhang 4G-398: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 707

Abbildung Anhang 4G-399: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 707

Abbildung Anhang 4G-400: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 708

Abbildung Anhang 4G-401: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 708

Abbildung Anhang 4G-402: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 709

Abbildung Anhang 4G-403: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 709

Abbildung Anhang 4G-404: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Eisen im Blut erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 710

Abbildung Anhang 4G-405: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kalium im Blut erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 710

Abbildung Anhang 4G-406: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 711

Abbildung Anhang 4G-407: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 711

Abbildung Anhang 4G-408: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 712

Abbildung Anhang 4G-409: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Ferritin im Serum erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 712

Abbildung Anhang 4G-410: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 713

Abbildung Anhang 4G-411: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 713

Abbildung Anhang 4G-412: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 714

Abbildung Anhang 4G-413: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 714

Abbildung Anhang 4G-414: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 715

Abbildung Anhang 4G-415: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 715

Abbildung Anhang 4G-416: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 716

Abbildung Anhang 4G-417: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 716

Abbildung Anhang 4G-418: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 717

Abbildung Anhang 4G-419: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 717

Abbildung Anhang 4G-420: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperurikämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 718

Abbildung Anhang 4G-421: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 718

Abbildung Anhang 4G-422: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 719

Abbildung Anhang 4G-423: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 719

Abbildung Anhang 4G-424: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyponatriämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 720

Abbildung Anhang 4G-425: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 720

Abbildung Anhang 4G-426: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Metabolische Azidose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 721

Abbildung Anhang 4G-427: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 721

Abbildung Anhang 4G-428: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 722

Abbildung Anhang 4G-429: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 722

Abbildung Anhang 4G-430: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 723

Abbildung Anhang 4G-431: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 723

Abbildung Anhang 4G-432: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 724

Abbildung Anhang 4G-433: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 724

Abbildung Anhang 4G-434: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 725

Abbildung Anhang 4G-435: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 725

Abbildung Anhang 4G-436: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 726

Abbildung Anhang 4G-437: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 726

Abbildung Anhang 4G-438: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 727

Abbildung Anhang 4G-439: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 727

Abbildung Anhang 4G-440: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 728

Abbildung Anhang 4G-441: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 728

Abbildung Anhang 4G-442: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 729

Abbildung Anhang 4G-443: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Akute Nierenschädigung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 729

Abbildung Anhang 4G-444: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 730

Abbildung Anhang 4G-445: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 730

Abbildung Anhang 4G-446: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 731

Abbildung Anhang 4G-447: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gutartige ProstataHyperplasie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 731

Abbildung Anhang 4G-448: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 732

Abbildung Anhang 4G-449: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 732

Abbildung Anhang 4G-450: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 733

Abbildung Anhang 4G-451: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 733

Abbildung Anhang 4G-452: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 734

Abbildung Anhang 4G-453: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 734

Abbildung Anhang 4G-454: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 735

Abbildung Anhang 4G-455: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 735

Abbildung Anhang 4G-456: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 736

Abbildung Anhang 4G-457: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 736

Abbildung Anhang 4G-458: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 737

Abbildung Anhang 4G-459: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 737

Abbildung Anhang 4G-460: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 738

Abbildung Anhang 4G-461: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 738

Abbildung Anhang 4G-462: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 739

Abbildung Anhang 4G-463: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 739

Abbildung Anhang 4G-464: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 740

Abbildung Anhang 4G-465: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 740

Abbildung Anhang 4G-466: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 741

Abbildung Anhang 4G-467: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 741

Abbildung Anhang 4G-468: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 742

Abbildung Anhang 4G-469: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 742

Abbildung Anhang 4G-470: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 743

Abbildung Anhang 4G-471: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 743

Abbildung Anhang 4G-472: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 744

Abbildung Anhang 4G-473: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 744

Abbildung Anhang 4G-474: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinustachykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 745

Abbildung Anhang 4G-475: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 745

Abbildung Anhang 4G-476: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 746

Abbildung Anhang 4G-477: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 746

Abbildung Anhang 4G-478: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 747

Abbildung Anhang 4G-479: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 747

Abbildung Anhang 4G-480: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 748

Abbildung Anhang 4G-481: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 748

Abbildung Anhang 4G-482: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 749

Abbildung Anhang 4G-483: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 749

Abbildung Anhang 4G-484: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 750

Abbildung Anhang 4G-485: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 750

Abbildung Anhang 4G-486: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 751

Abbildung Anhang 4G-487: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 751

Abbildung Anhang 4G-488: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 752

Abbildung Anhang 4G-489: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 752

Abbildung Anhang 4G-490: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 753

Abbildung Anhang 4G-491: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 753

Abbildung Anhang 4G-492: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 754

Abbildung Anhang 4G-493: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 754

Abbildung Anhang 4G-494: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 755

Abbildung Anhang 4G-495: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 755

Abbildung Anhang 4G-496: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 756

Abbildung Anhang 4G-497: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 756

Abbildung Anhang 4G-498: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 757

Abbildung Anhang 4G-499: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 757

Abbildung Anhang 4G-500: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 758

Abbildung Anhang 4G-501: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse . 758

Abbildung Anhang 4G-502: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 759

Abbildung Anhang 4G-503: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 759

Abbildung Anhang 4G-504: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der unteren Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 760

Abbildung Anhang 4G-505: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 760

Abbildung Anhang 4G-506: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 761

Abbildung Anhang 4G-507: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 761

Abbildung Anhang 4G-508: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 762

Abbildung Anhang 4G-509: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 762

Abbildung Anhang 4G-510: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 763

Abbildung Anhang 4G-511: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse . 763

Abbildung Anhang 4G-512: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 764

Abbildung Anhang 4G-513: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 764

Abbildung Anhang 4G-514: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 765

Abbildung Anhang 4G-515: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 765

Abbildung Anhang 4G-516: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 766

Abbildung Anhang 4G-517: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 766

Abbildung Anhang 4G-518: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kalium im Blut erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 767

Abbildung Anhang 4G-519: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 767

Abbildung Anhang 4G-520: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 768

Abbildung Anhang 4G-521: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 768

Abbildung Anhang 4G-522: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 769

Abbildung Anhang 4G-523: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 769

Abbildung Anhang 4G-524: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 770

Abbildung Anhang 4G-525: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 770

Abbildung Anhang 4G-526: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 771

Abbildung Anhang 4G-527: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 771

Abbildung Anhang 4G-528: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 772

Abbildung Anhang 4G-529: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 772

Abbildung Anhang 4G-530: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 773

Abbildung Anhang 4G-531: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperurikämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 773

Abbildung Anhang 4G-532: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 774

Abbildung Anhang 4G-533: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 774

Abbildung Anhang 4G-534: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 775

Abbildung Anhang 4G-535: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 775

Abbildung Anhang 4G-536: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Metabolische Azidose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 776

Abbildung Anhang 4G-537: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 776

Abbildung Anhang 4G-538: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 777

Abbildung Anhang 4G-539: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 777

Abbildung Anhang 4G-540: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 778

Abbildung Anhang 4G-541: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 778

Abbildung Anhang 4G-542: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 779

Abbildung Anhang 4G-543: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 779

Abbildung Anhang 4G-544: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 780

Abbildung Anhang 4G-545: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 780

Abbildung Anhang 4G-546: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 781

Abbildung Anhang 4G-547: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 781

Abbildung Anhang 4G-548: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 782

Abbildung Anhang 4G-549: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 782

Abbildung Anhang 4G-550: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 783

Abbildung Anhang 4G-551: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 783

Abbildung Anhang 4G-552: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Akute Nierenschädigung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse. 784

Abbildung Anhang 4G-553: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse. 784

Abbildung Anhang 4G-554: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 785

Abbildung Anhang 4G-555: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 785

Abbildung Anhang 4G-556: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 786

Abbildung Anhang 4G-557: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 786

Abbildung Anhang 4G-558: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 787

Abbildung Anhang 4G-559: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 787

Abbildung Anhang 4G-560: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 788

Abbildung Anhang 4G-561: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 788

Abbildung Anhang 4G-562: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 789

Abbildung Anhang 4G-563: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 789

Abbildung Anhang 4G-564: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 790

Abbildung Anhang 4G-565: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 790

Abbildung Anhang 4G-566: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 791

Abbildung Anhang 4G-567: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 791

Abbildung Anhang 4G-568: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 792

Abbildung Anhang 4G-569: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 792

Abbildung Anhang 4G-570: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 793

Abbildung Anhang 4G-571: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 793

Abbildung Anhang 4G-572: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 794

Abbildung Anhang 4G-573: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 794

Abbildung Anhang 4G-574: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 795

Abbildung Anhang 4G-575: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 795

Abbildung Anhang 4G-576: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 796

Abbildung Anhang 4G-577: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 796

Abbildung Anhang 4G-578: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 797

Abbildung Anhang 4G-579: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 797

Abbildung Anhang 4G-580: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 798

Abbildung Anhang 4G-581: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 798

Abbildung Anhang 4G-582: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 799

Abbildung Anhang 4G-583: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 799

Abbildung Anhang 4G-584: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 800

Abbildung Anhang 4G-585: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 800

Abbildung Anhang 4G-586: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 801

Abbildung Anhang 4G-587: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 801

Abbildung Anhang 4G-588: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 802

Abbildung Anhang 4G-589: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 802

Abbildung Anhang 4G-590: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Palpitationen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 803

Abbildung Anhang 4G-591: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 803

Abbildung Anhang 4G-592: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 804

Abbildung Anhang 4G-593: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 804

Abbildung Anhang 4G-594: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 805

Abbildung Anhang 4G-595: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 805

Abbildung Anhang 4G-596: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 806

Abbildung Anhang 4G-597: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 806

Abbildung Anhang 4G-598: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 807

Abbildung Anhang 4G-599: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 807

Abbildung Anhang 4G-600: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 808

Abbildung Anhang 4G-601: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Chronische Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 808

Abbildung Anhang 4G-602: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 809

Abbildung Anhang 4G-603: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 809

Abbildung Anhang 4G-604: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 810

Abbildung Anhang 4G-605: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 810

Abbildung Anhang 4G-606: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 811

Abbildung Anhang 4G-607: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 811

Abbildung Anhang 4G-608: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 812

Abbildung Anhang 4G-609: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 812

Abbildung Anhang 4G-610: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dickdarmpolyp“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 813

Abbildung Anhang 4G-611: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 813

Abbildung Anhang 4G-612: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 814

Abbildung Anhang 4G-613: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 814

Abbildung Anhang 4G-614: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 815

Abbildung Anhang 4G-615: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 815

Abbildung Anhang 4G-616: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 816

Abbildung Anhang 4G-617: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 816

Abbildung Anhang 4G-618: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 817

Abbildung Anhang 4G-619: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Grippeähnliche Erkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 817

Abbildung Anhang 4G-620: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 818

Abbildung Anhang 4G-621: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 818

Abbildung Anhang 4G-622: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 819

Abbildung Anhang 4G-623: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 819

Abbildung Anhang 4G-624: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 820

Abbildung Anhang 4G-625: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Plötzlicher Tod“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 820

Abbildung Anhang 4G-626: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 821

Abbildung Anhang 4G-627: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 821

Abbildung Anhang 4G-628: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 822

Abbildung Anhang 4G-629: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 822

Abbildung Anhang 4G-630: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 823

Abbildung Anhang 4G-631: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakteriämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 823

Abbildung Anhang 4G-632: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 824

Abbildung Anhang 4G-633: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 824

Abbildung Anhang 4G-634: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 825

Abbildung Anhang 4G-635: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 825

Abbildung Anhang 4G-636: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 826

Abbildung Anhang 4G-637: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 826

Abbildung Anhang 4G-638: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 827

Abbildung Anhang 4G-639: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 827

Abbildung Anhang 4G-640: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 828

Abbildung Anhang 4G-641: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 828

Abbildung Anhang 4G-642: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 829

Abbildung Anhang 4G-643: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 829

Abbildung Anhang 4G-644: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Chronische Pyelonephritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 830

Abbildung Anhang 4G-645: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 830

Abbildung Anhang 4G-646: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 831

Abbildung Anhang 4G-647: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 831

Abbildung Anhang 4G-648: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 832

Abbildung Anhang 4G-649: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 832

Abbildung Anhang 4G-650: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 833

Abbildung Anhang 4G-651: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 833

Abbildung Anhang 4G-652: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 834

Abbildung Anhang 4G-653: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 834

Abbildung Anhang 4G-654: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063).... 835

Abbildung Anhang 4G-655: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verschluss einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 835

Abbildung Anhang 4G-656: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 836

Abbildung Anhang 4G-657: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hämatom an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 836

Abbildung Anhang 4G-658: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 837

Abbildung Anhang 4G-659: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 837

Abbildung Anhang 4G-660: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 838

Abbildung Anhang 4G-661: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 838

Abbildung Anhang 4G-662: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 839

Abbildung Anhang 4G-663: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 839

Abbildung Anhang 4G-664: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypertonie bei einem Eingriff“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 840

Abbildung Anhang 4G-665: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 840

Abbildung Anhang 4G-666: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 841

Abbildung Anhang 4G-667: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 841

Abbildung Anhang 4G-668: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 842

Abbildung Anhang 4G-669: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 842

Abbildung Anhang 4G-670: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 843

Abbildung Anhang 4G-671: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 843

Abbildung Anhang 4G-672: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 844

Abbildung Anhang 4G-673: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 844

Abbildung Anhang 4G-674: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 845

Abbildung Anhang 4G-675: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 845

Abbildung Anhang 4G-676: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 846

Abbildung Anhang 4G-677: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 846

Abbildung Anhang 4G-678: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 847

Abbildung Anhang 4G-679: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 847

Abbildung Anhang 4G-680: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 848

Abbildung Anhang 4G-681: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 848

Abbildung Anhang 4G-682: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 849

Abbildung Anhang 4G-683: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 849

Abbildung Anhang 4G-684: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 850

Abbildung Anhang 4G-685: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 850

Abbildung Anhang 4G-686: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen –

Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 851

Abbildung Anhang 4G-687: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 851

Abbildung Anhang 4G-688: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 852

Abbildung Anhang 4G-689: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteochondrose“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 852

Abbildung Anhang 4G-690: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 853

Abbildung Anhang 4G-691: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthritis der Wirbelsäule“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 853

Abbildung Anhang 4G-692: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 854

Abbildung Anhang 4G-693: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Diabetische Neuropathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 854

Abbildung Anhang 4G-694: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 855

Abbildung Anhang 4G-695: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 855

Abbildung Anhang 4G-696: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 856

Abbildung Anhang 4G-697: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Hypoästhesie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 856

Abbildung Anhang 4G-698: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 857

Abbildung Anhang 4G-699: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 857

Abbildung Anhang 4G-700: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 858

Abbildung Anhang 4G-701: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Thrombose in einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 858

Abbildung Anhang 4G-702: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 859

Abbildung Anhang 4G-703: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 859

Abbildung Anhang 4G-704: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 860

Abbildung Anhang 4G-705: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 860

Abbildung Anhang 4G-706: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 861

Abbildung Anhang 4G-707: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 861

Abbildung Anhang 4G-708: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gutartige ProstataHyperplasie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 862

Abbildung Anhang 4G-709: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 862

Abbildung Anhang 4G-710: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 863

Abbildung Anhang 4G-711: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 863

Abbildung Anhang 4G-712: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 864

Abbildung Anhang 4G-713: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 864

Abbildung Anhang 4G-714: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 865

Abbildung Anhang 4G-715: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 865

Abbildung Anhang 4G-716: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 866

Abbildung Anhang 4G-717: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhö“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 866

Abbildung Anhang 4G-718: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 867

Abbildung Anhang 4G-719: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 867

Abbildung Anhang 4G-720: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 868

Abbildung Anhang 4G-721: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 868

Abbildung Anhang 4G-722: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 869

Abbildung Anhang 4G-723: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 869

Abbildung Anhang 4G-724: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 870

Abbildung Anhang 4G-725: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 870

Abbildung Anhang 4G-726: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 871

Abbildung Anhang 4G-727: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 871

Abbildung Anhang 4G-728: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 872

Abbildung Anhang 4G-729: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 872

Abbildung Anhang 4G-730: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 873

Abbildung Anhang 4G-731: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 873

Abbildung Anhang 4G-732: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 874

Abbildung Anhang 4G-733: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 874

Abbildung Anhang 4G-734: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 875

Abbildung Anhang 4G-735: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 875

Abbildung Anhang 4G-736: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 876

Abbildung Anhang 4G-737: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 876

Abbildung Anhang 4G-738: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Kardiomegalie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 877

Abbildung Anhang 4G-739: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 877

Abbildung Anhang 4G-740: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Mitralklappeninsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 878

Abbildung Anhang 4G-741: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 878

Abbildung Anhang 4G-742: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 879

Abbildung Anhang 4G-743: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 879

Abbildung Anhang 4G-744: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 880

Abbildung Anhang 4G-745: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 880

Abbildung Anhang 4G-746: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 881

Abbildung Anhang 4G-747: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 881

Abbildung Anhang 4G-748: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 882

Abbildung Anhang 4G-749: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 882

Abbildung Anhang 4G-750: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 883

Abbildung Anhang 4G-751: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 883

Abbildung Anhang 4G-752: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 884

Abbildung Anhang 4G-753: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 884

Abbildung Anhang 4G-754: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Aszites“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 885

Abbildung Anhang 4G-755: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 885

Abbildung Anhang 4G-756: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 886

Abbildung Anhang 4G-757: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 886

Abbildung Anhang 4G-758: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Magengeschwür“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 887

Abbildung Anhang 4G-759: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 887

Abbildung Anhang 4G-760: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 888

Abbildung Anhang 4G-761: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 888

Abbildung Anhang 4G-762: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 889

Abbildung Anhang 4G-763: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoidalblutung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 889

Abbildung Anhang 4G-764: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 890

Abbildung Anhang 4G-765: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 890

Abbildung Anhang 4G-766: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 891

Abbildung Anhang 4G-767: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 891

Abbildung Anhang 4G-768: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 892

Abbildung Anhang 4G-769: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 892

Abbildung Anhang 4G-770: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 893

Abbildung Anhang 4G-771: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) .. 893

Abbildung Anhang 4G-772: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 894

Abbildung Anhang 4G-773: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Tod“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 894

Abbildung Anhang 4G-774: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 895

Abbildung Anhang 4G-775: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 895

Abbildung Anhang 4G-776: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 896

Abbildung Anhang 4G-777: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 896

Abbildung Anhang 4G-778: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 897

Abbildung Anhang 4G-779: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 897

Abbildung Anhang 4G-780: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 898

Abbildung Anhang 4G-781: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 898

Abbildung Anhang 4G-782: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 899

Abbildung Anhang 4G-783: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 899

Abbildung Anhang 4G-784: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 900

Abbildung Anhang 4G-785: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 900

Abbildung Anhang 4G-786: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 901

Abbildung Anhang 4G-787: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Clostridium difficile-Kolitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 901

Abbildung Anhang 4G-788: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 902

Abbildung Anhang 4G-789: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 902

Abbildung Anhang 4G-790: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 903

Abbildung Anhang 4G-791: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Medizinproduktbedingte Sepsis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 903

Abbildung Anhang 4G-792: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 904

Abbildung Anhang 4G-793: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 904

Abbildung Anhang 4G-794: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 905

Abbildung Anhang 4G-795: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 905

Abbildung Anhang 4G-796: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion lokalisiert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 906

Abbildung Anhang 4G-797: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 906

Abbildung Anhang 4G-798: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 907

Abbildung Anhang 4G-799: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 907

Abbildung Anhang 4G-800: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 908

Abbildung Anhang 4G-801: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 908

Abbildung Anhang 4G-802: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 909

Abbildung Anhang 4G-803: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 909

Abbildung Anhang 4G-804: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 910

Abbildung Anhang 4G-805: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 910

Abbildung Anhang 4G-806: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 911

Abbildung Anhang 4G-807: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 911

Abbildung Anhang 4G-808: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 912

Abbildung Anhang 4G-809: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 912

Abbildung Anhang 4G-810: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 913

Abbildung Anhang 4G-811: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 913

Abbildung Anhang 4G-812: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 914

Abbildung Anhang 4G-813: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Aneurysma einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 914

Abbildung Anhang 4G-814: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verschluss einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 915

Abbildung Anhang 4G-815: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 915

Abbildung Anhang 4G-816: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 916

Abbildung Anhang 4G-817: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 916

Abbildung Anhang 4G-818: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 917

Abbildung Anhang 4G-819: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 917

Abbildung Anhang 4G-820: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Dialysebedingte Komplikation“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 918

Abbildung Anhang 4G-821: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 918

Abbildung Anhang 4G-822: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Fraktur des Fußes“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 919

Abbildung Anhang 4G-823: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 919

Abbildung Anhang 4G-824: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Risswunde“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 920

Abbildung Anhang 4G-825: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 920

Abbildung Anhang 4G-826: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypertonie bei einem Eingriff“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 921

Abbildung Anhang 4G-827: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 921

Abbildung Anhang 4G-828: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 922

Abbildung Anhang 4G-829: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 922

Abbildung Anhang 4G-830: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 923

Abbildung Anhang 4G-831: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 923

Abbildung Anhang 4G-832: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 924

Abbildung Anhang 4G-833: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 924

Abbildung Anhang 4G-834: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 925

Abbildung Anhang 4G-835: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 925

Abbildung Anhang 4G-836: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 926

Abbildung Anhang 4G-837: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 926

Abbildung Anhang 4G-838: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 927

Abbildung Anhang 4G-839: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 927

Abbildung Anhang 4G-840: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 928

Abbildung Anhang 4G-841: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 928

Abbildung Anhang 4G-842: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 929

Abbildung Anhang 4G-843: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 929

Abbildung Anhang 4G-844: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 930

Abbildung Anhang 4G-845: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 930

Abbildung Anhang 4G-846: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskuläre Schwäche“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 931

Abbildung Anhang 4G-847: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 931

Abbildung Anhang 4G-848: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 932

Abbildung Anhang 4G-849: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 932

Abbildung Anhang 4G-850: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 933

Abbildung Anhang 4G-851: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 933

Abbildung Anhang 4G-852: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 934

Abbildung Anhang 4G-853: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Apoplektischer Insult“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 934

Abbildung Anhang 4G-854: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 935

Abbildung Anhang 4G-855: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 935

Abbildung Anhang 4G-856: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 936

Abbildung Anhang 4G-857: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Ischämischer Schlaganfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 936

Abbildung Anhang 4G-858: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Metabolische Enzephalopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 937

Abbildung Anhang 4G-859: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 937

Abbildung Anhang 4G-860: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 938

Abbildung Anhang 4G-861: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 938

Abbildung Anhang 4G-862: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Funktionsstörung eines Medizinprodukts“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 939

Abbildung Anhang 4G-863: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 939

Abbildung Anhang 4G-864: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 940

Abbildung Anhang 4G-865: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 940

Abbildung Anhang 4G-866: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 941

Abbildung Anhang 4G-867: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Gemütszustand verändert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 941

Abbildung Anhang 4G-868: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 942

Abbildung Anhang 4G-869: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Azotämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 942

Abbildung Anhang 4G-870: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 943

Abbildung Anhang 4G-871: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 943

Abbildung Anhang 4G-872: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 944

Abbildung Anhang 4G-873: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 944

Abbildung Anhang 4G-874: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akutes Lungenödem“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 945

Abbildung Anhang 4G-875: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 945

Abbildung Anhang 4G-876: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 946

Abbildung Anhang 4G-877: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 946

Abbildung Anhang 4G-878: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 947

Abbildung Anhang 4G-879: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 947

Abbildung Anhang 4G-880: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 948

Abbildung Anhang 4G-881: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 948

Abbildung Anhang 4G-882: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Aspirationspneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 949

Abbildung Anhang 4G-883: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 949

Abbildung Anhang 4G-884: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pulmonale Hypertonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 950

Abbildung Anhang 4G-885: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 950

Abbildung Anhang 4G-886: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 951

Abbildung Anhang 4G-887: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 951

Abbildung Anhang 4G-888: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 952

Abbildung Anhang 4G-889: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 952

Abbildung Anhang 4G-890: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 953

Abbildung Anhang 4G-891: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Aortenstenose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 953

Abbildung Anhang 4G-892: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 954

Abbildung Anhang 4G-893: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 954

Abbildung Anhang 4G-894: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 955

Abbildung Anhang 4G-895: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 955

Abbildung Anhang 4G-896: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensiver Notfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 956

Abbildung Anhang 4G-897: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 956

Abbildung Anhang 4G-898: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 957

Abbildung Anhang 4G-899: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Gefäßerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 957

Abbildung Anhang 4G-900: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Venenstenose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 958

Abbildung Anhang 4G-901: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 958

Abbildung Anhang 4G-902: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 959

Abbildung Anhang 4G-903: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Blutungsanämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 959

Abbildung Anhang 4G-904: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Eisenmangelanämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 960

Abbildung Anhang 4G-905: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukozytose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 960

Abbildung Anhang 4G-906: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 961

Abbildung Anhang 4G-907: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 961

Abbildung Anhang 4G-908: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 962

Abbildung Anhang 4G-909: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 962

Abbildung Anhang 4G-910: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris instabil“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 963

Abbildung Anhang 4G-911: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 963

Abbildung Anhang 4G-912: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 964

Abbildung Anhang 4G-913: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 964

Abbildung Anhang 4G-914: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 965

Abbildung Anhang 4G-915: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herz- und Atemstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 965

Abbildung Anhang 4G-916: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Kardiomegalie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 966

Abbildung Anhang 4G-917: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 966

Abbildung Anhang 4G-918: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinusbradykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 967

Abbildung Anhang 4G-919: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 967

Abbildung Anhang 4G-920: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 968

Abbildung Anhang 4G-921: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Ohrschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 968

Abbildung Anhang 4G-922: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 969

Abbildung Anhang 4G-923: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 969

Abbildung Anhang 4G-924: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hypothyreose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 970

Abbildung Anhang 4G-925: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 970

Abbildung Anhang 4G-926: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 971

Abbildung Anhang 4G-927: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 971

Abbildung Anhang 4G-928: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominale Beschwerden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 972

Abbildung Anhang 4G-929: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 972

Abbildung Anhang 4G-930: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 973

Abbildung Anhang 4G-931: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Aszites“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 973

Abbildung Anhang 4G-932: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 974

Abbildung Anhang 4G-933: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 974

Abbildung Anhang 4G-934: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 975

Abbildung Anhang 4G-935: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 975

Abbildung Anhang 4G-936: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 976

Abbildung Anhang 4G-937: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 976

Abbildung Anhang 4G-938: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 977

Abbildung Anhang 4G-939: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hiatushernie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 977

Abbildung Anhang 4G-940: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Magenentleerung gestört“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 978

Abbildung Anhang 4G-941: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dickdarmpolyp“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 978

Abbildung Anhang 4G-942: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 979

Abbildung Anhang 4G-943: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Rektalblutung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 979

Abbildung Anhang 4G-944: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 980

Abbildung Anhang 4G-945: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 980

Abbildung Anhang 4G-946: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 981

Abbildung Anhang 4G-947: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 981

Abbildung Anhang 4G-948: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 982

Abbildung Anhang 4G-949: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 982

Abbildung Anhang 4G-950: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 983

Abbildung Anhang 4G-951: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 983

Abbildung Anhang 4G-952: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesichtsödem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 984

Abbildung Anhang 4G-953: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 984

Abbildung Anhang 4G-954: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Grippeähnliche Erkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 985

Abbildung Anhang 4G-955: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Unwohlsein“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 985

Abbildung Anhang 4G-956: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 986

Abbildung Anhang 4G-957: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 986

Abbildung Anhang 4G-958: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 987

Abbildung Anhang 4G-959: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 987

Abbildung Anhang 4G-960: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 988

Abbildung Anhang 4G-961: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 988

Abbildung Anhang 4G-962: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 989

Abbildung Anhang 4G-963: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 989

Abbildung Anhang 4G-964: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jahreszeitbedingte Allergie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 990

Abbildung Anhang 4G-965: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 990

Abbildung Anhang 4G-966: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 991

Abbildung Anhang 4G-967: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 991

Abbildung Anhang 4G-968: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakteriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 992

Abbildung Anhang 4G-969: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 992

Abbildung Anhang 4G-970: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 993

Abbildung Anhang 4G-971: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Clostridium difficile-Kolitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 993

Abbildung Anhang 4G-972: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 994

Abbildung Anhang 4G-973: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Divertikulitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 994

Abbildung Anhang 4G-974: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Ohreninfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 995

Abbildung Anhang 4G-975: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Furunkel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 995

Abbildung Anhang 4G-976: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 996

Abbildung Anhang 4G-977: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 996

Abbildung Anhang 4G-978: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Gastroenteritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 997

Abbildung Anhang 4G-979: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 997

Abbildung Anhang 4G-980: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion lokalisiert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 998

Abbildung Anhang 4G-981: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 998

Abbildung Anhang 4G-982: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 999

Abbildung Anhang 4G-983: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 999

Abbildung Anhang 4G-984: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1000

Abbildung Anhang 4G-985: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1000

Abbildung Anhang 4G-986: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1001

Abbildung Anhang 4G-987: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Staphylokokken-Bakteriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1001

Abbildung Anhang 4G-988: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Staphylokokkeninfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1002

Abbildung Anhang 4G-989: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subkutaner Abszess“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1002

Abbildung Anhang 4G-990: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1003

Abbildung Anhang 4G-991: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1003

Abbildung Anhang 4G-992: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1004

Abbildung Anhang 4G-993: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1004

Abbildung Anhang 4G-994: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Aneurysma einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1005

Abbildung Anhang 4G-995: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1005

Abbildung Anhang 4G-996: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1006

Abbildung Anhang 4G-997: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1006

Abbildung Anhang 4G-998: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1007

Abbildung Anhang 4G-999: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Stenose an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1007

Abbildung Anhang 4G-1000: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1008

Abbildung Anhang 4G-1001: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1008

Abbildung Anhang 4G-1002: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1009

Abbildung Anhang 4G-1003: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Oberschenkelfraktur“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1009

Abbildung Anhang 4G-1004: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kopfverletzung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1010

Abbildung Anhang 4G-1005: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Risswunde“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1010

Abbildung Anhang 4G-1006: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1011

Abbildung Anhang 4G-1007: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte

Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1011

Abbildung Anhang 4G-1008: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1012

Abbildung Anhang 4G-1009: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hautabschürfung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)... 1012

Abbildung Anhang 4G-1010: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1013

Abbildung Anhang 4G-1011: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation eines Gefäßtransplantats“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1013

Abbildung Anhang 4G-1012: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose in Verbindung mit Gefäßtransplantat“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1014

Abbildung Anhang 4G-1013: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1014

Abbildung Anhang 4G-1014: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1015

Abbildung Anhang 4G-1015: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Atemgeräusch anomal“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1015

Abbildung Anhang 4G-1016: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Herzgeräusch“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1016

Abbildung Anhang 4G-1017: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1016

Abbildung Anhang 4G-1018: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Troponin erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1017

Abbildung Anhang 4G-1019: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1017

Abbildung Anhang 4G-1020: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1018

Abbildung Anhang 4G-1021: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1018

Abbildung Anhang 4G-1022: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkalzämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1019

Abbildung Anhang 4G-1023: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1019

Abbildung Anhang 4G-1024: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1020

Abbildung Anhang 4G-1025: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperlipidämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1020

Abbildung Anhang 4G-1026: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1021

Abbildung Anhang 4G-1027: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypalbuminämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1021

Abbildung Anhang 4G-1028: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1022

Abbildung Anhang 4G-1029: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1022

Abbildung Anhang 4G-1030: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1023

Abbildung Anhang 4G-1031: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyponatriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1023

Abbildung Anhang 4G-1032: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1024

Abbildung Anhang 4G-1033: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1024

Abbildung Anhang 4G-1034: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1025

Abbildung Anhang 4G-1035: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1025

Abbildung Anhang 4G-1036: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1026

Abbildung Anhang 4G-1037: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Flankenschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1026

Abbildung Anhang 4G-1038: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1027

Abbildung Anhang 4G-1039: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskuläre Schwäche“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1027

Abbildung Anhang 4G-1040: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1028

Abbildung Anhang 4G-1041: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1028

Abbildung Anhang 4G-1042: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Nackenschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1029

Abbildung Anhang 4G-1043: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1029

Abbildung Anhang 4G-1044: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1030

Abbildung Anhang 4G-1045: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1030

Abbildung Anhang 4G-1046: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Apoplektischer Insult“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1031

Abbildung Anhang 4G-1047: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1031

Abbildung Anhang 4G-1048: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1032

Abbildung Anhang 4G-1049: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1032

Abbildung Anhang 4G-1050: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Hypoästhesie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1033

Abbildung Anhang 4G-1051: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Metabolische Enzephalopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1033

Abbildung Anhang 4G-1052: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Periphere Neuropathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1034

Abbildung Anhang 4G-1053: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Parästhesie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1034

Abbildung Anhang 4G-1054: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1035

Abbildung Anhang 4G-1055: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1035

Abbildung Anhang 4G-1056: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1036

Abbildung Anhang 4G-1057: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1036

Abbildung Anhang 4G-1058: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1037

Abbildung Anhang 4G-1059: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1037

Abbildung Anhang 4G-1060: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1038

Abbildung Anhang 4G-1061: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Gemütszustand verändert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1038

Abbildung Anhang 4G-1062: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1039

Abbildung Anhang 4G-1063: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Azotämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1039

Abbildung Anhang 4G-1064: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1040

Abbildung Anhang 4G-1065: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1040

Abbildung Anhang 4G-1066: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1041

Abbildung Anhang 4G-1067: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) ... 1041

Abbildung Anhang 4G-1068: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Asthma“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1042

Abbildung Anhang 4G-1069: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atelektase“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1042

Abbildung Anhang 4G-1070: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1043

Abbildung Anhang 4G-1071: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1043

Abbildung Anhang 4G-1072: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1044

Abbildung Anhang 4G-1073: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1044

Abbildung Anhang 4G-1074: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Hypoxie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1045

Abbildung Anhang 4G-1075: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Nasenverstopfung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1045

Abbildung Anhang 4G-1076: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1046

Abbildung Anhang 4G-1077: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1046

Abbildung Anhang 4G-1078: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Aspirationspneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1047

Abbildung Anhang 4G-1079: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten mit Auswurf“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1047

Abbildung Anhang 4G-1080: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pulmonale Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1048

Abbildung Anhang 4G-1081: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1048

Abbildung Anhang 4G-1082: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenrasseln“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1049

Abbildung Anhang 4G-1083: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1049

Abbildung Anhang 4G-1084: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atemwegkongestion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1050

Abbildung Anhang 4G-1085: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1050

Abbildung Anhang 4G-1086: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1051

Abbildung Anhang 4G-1087: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Blase“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1051

Abbildung Anhang 4G-1088: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Diabetischer Fuß“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1052

Abbildung Anhang 4G-1089: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Erythem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1052

Abbildung Anhang 4G-1090: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1053

Abbildung Anhang 4G-1091: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1053

Abbildung Anhang 4G-1092: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautläsion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1054

Abbildung Anhang 4G-1093: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1054

Abbildung Anhang 4G-1094: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Schwellendes Gesicht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1055

Abbildung Anhang 4G-1095: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1055

Abbildung Anhang 4G-1096: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Akzelerierte Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1056

Abbildung Anhang 4G-1097: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1056

Abbildung Anhang 4G-1098: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1057

Abbildung Anhang 4G-1099: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1057

Abbildung Anhang 4G-1100: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1058

Abbildung Anhang 4G-1101: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1058

Abbildung Anhang 4G-1102: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1059

Abbildung Anhang 4G-1103: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Ischämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1059

Abbildung Anhang 4G-1104: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Gefäßerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1060

Abbildung Anhang 4G-1105: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Venenstenose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1060

Abbildung Anhang 4G-1106: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1061

Abbildung Anhang 4G-1107: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1061

Abbildung Anhang 4G-1108: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1062

Abbildung Anhang 4G-1109: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1062

Abbildung Anhang 4G-1110: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1063

Abbildung Anhang 4G-1111: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1063

Abbildung Anhang 4G-1112: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1064

Abbildung Anhang 4G-1113: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1064

Abbildung Anhang 4G-1114: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1065

Abbildung Anhang 4G-1115: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1065

Abbildung Anhang 4G-1116: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1066

Abbildung Anhang 4G-1117: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1066

Abbildung Anhang 4G-1118: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1067

Abbildung Anhang 4G-1119: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1067

Abbildung Anhang 4G-1120: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1068

Abbildung Anhang 4G-1121: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1068

Abbildung Anhang 4G-1122: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1069

Abbildung Anhang 4G-1123: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1069

Abbildung Anhang 4G-1124: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1070

Abbildung Anhang 4G-1125: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1070

Abbildung Anhang 4G-1126: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1071

Abbildung Anhang 4G-1127: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1071

Abbildung Anhang 4G-1128: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1072

Abbildung Anhang 4G-1129: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1072

Abbildung Anhang 4G-1130: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1073

Abbildung Anhang 4G-1131: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1073

Abbildung Anhang 4G-1132: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1074

Abbildung Anhang 4G-1133: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1074

Abbildung Anhang 4G-1134: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1075

Abbildung Anhang 4G-1135: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1075

Abbildung Anhang 4G-1136: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1076

Abbildung Anhang 4G-1137: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1076

Abbildung Anhang 4G-1138: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Tod“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1077

Abbildung Anhang 4G-1139: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1077

Abbildung Anhang 4G-1140: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613).. 1078

Abbildung Anhang 4G-1141: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1078

Abbildung Anhang 4G-1142: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Plötzlicher Tod“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) . 1079

Abbildung Anhang 4G-1143: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1079

Abbildung Anhang 4G-1144: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1080

Abbildung Anhang 4G-1145: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1080

Abbildung Anhang 4G-1146: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1081

Abbildung Anhang 4G-1147: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1081

Abbildung Anhang 4G-1148: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1082

Abbildung Anhang 4G-1149: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1082

Abbildung Anhang 4G-1150: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1083

Abbildung Anhang 4G-1151: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1083

Abbildung Anhang 4G-1152: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1084

Abbildung Anhang 4G-1153: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1084

Abbildung Anhang 4G-1154: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1085

Abbildung Anhang 4G-1155: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1085

Abbildung Anhang 4G-1156: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1086

Abbildung Anhang 4G-1157: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1086

Abbildung Anhang 4G-1158: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tracheobronchitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1087

Abbildung Anhang 4G-1159: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1087

Abbildung Anhang 4G-1160: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1088

Abbildung Anhang 4G-1161: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1088

Abbildung Anhang 4G-1162: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1089

Abbildung Anhang 4G-1163: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1089

Abbildung Anhang 4G-1164: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1090

Abbildung Anhang 4G-1165: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1090

Abbildung Anhang 4G-1166: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1091

Abbildung Anhang 4G-1167: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1091

Abbildung Anhang 4G-1168: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Übermäßige Gewichtszunahme zwischen Dialysen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1092

Abbildung Anhang 4G-1169: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1092

Abbildung Anhang 4G-1170: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1093

Abbildung Anhang 4G-1171: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1093

Abbildung Anhang 4G-1172: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1094

Abbildung Anhang 4G-1173: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1094

Abbildung Anhang 4G-1174: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1095

Abbildung Anhang 4G-1175: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1095

Abbildung Anhang 4G-1176: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1096

Abbildung Anhang 4G-1177: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Folatmangel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1096

Abbildung Anhang 4G-1178: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1097

Abbildung Anhang 4G-1179: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1097

Abbildung Anhang 4G-1180: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1098

Abbildung Anhang 4G-1181: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1098

Abbildung Anhang 4G-1182: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1099

Abbildung Anhang 4G-1183: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1099

Abbildung Anhang 4G-1184: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1100

Abbildung Anhang 4G-1185: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1100

Abbildung Anhang 4G-1186: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1101

Abbildung Anhang 4G-1187: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1101

Abbildung Anhang 4G-1188: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1102

Abbildung Anhang 4G-1189: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1102

Abbildung Anhang 4G-1190: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1103

Abbildung Anhang 4G-1191: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1103

Abbildung Anhang 4G-1192: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1104

Abbildung Anhang 4G-1193: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1104

Abbildung Anhang 4G-1194: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Funktionsstörung eines Medizinprodukts“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1105

Abbildung Anhang 4G-1195: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Thrombose in einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1105

Abbildung Anhang 4G-1196: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1106

Abbildung Anhang 4G-1197: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1106

Abbildung Anhang 4G-1198: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1107

Abbildung Anhang 4G-1199: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1107

Abbildung Anhang 4G-1200: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1108

Abbildung Anhang 4G-1201: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1108

Abbildung Anhang 4G-1202: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1109

Abbildung Anhang 4G-1203: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1109

Abbildung Anhang 4G-1204: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1110

Abbildung Anhang 4G-1205: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1110

Abbildung Anhang 4G-1206: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1111

Abbildung Anhang 4G-1207: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1111

Abbildung Anhang 4G-1208: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1112

Abbildung Anhang 4G-1209: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1112

Abbildung Anhang 4G-1210: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1113

Abbildung Anhang 4G-1211: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1113

Abbildung Anhang 4G-1212: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1114

Abbildung Anhang 4G-1213: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1114

Abbildung Anhang 4G-1214: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1115

Abbildung Anhang 4G-1215: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1115

Abbildung Anhang 4G-1216: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1116

Abbildung Anhang 4G-1217: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1116

Abbildung Anhang 4G-1218: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Palpitationen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1117

Abbildung Anhang 4G-1219: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1117

Abbildung Anhang 4G-1220: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1118

Abbildung Anhang 4G-1221: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1118

Abbildung Anhang 4G-1222: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1119

Abbildung Anhang 4G-1223: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1119

Abbildung Anhang 4G-1224: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1120

Abbildung Anhang 4G-1225: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1120

Abbildung Anhang 4G-1226: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1121

Abbildung Anhang 4G-1227: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1121

Abbildung Anhang 4G-1228: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1122

Abbildung Anhang 4G-1229: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1122

Abbildung Anhang 4G-1230: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1123

Abbildung Anhang 4G-1231: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1123

Abbildung Anhang 4G-1232: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1124

Abbildung Anhang 4G-1233: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1124

Abbildung Anhang 4G-1234: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1125

Abbildung Anhang 4G-1235: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1125

Abbildung Anhang 4G-1236: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1126

Abbildung Anhang 4G-1237: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1126

Abbildung Anhang 4G-1238: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1127

Abbildung Anhang 4G-1239: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1127

Abbildung Anhang 4G-1240: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Alaninaminotransferase erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1128

Abbildung Anhang 4G-1241: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Aspartataminotransferase erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1128

Abbildung Anhang 4G-1242: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1129

Abbildung Anhang 4G-1243: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1129

Abbildung Anhang 4G-1244: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1130

Abbildung Anhang 4G-1245: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1130

Abbildung Anhang 4G-1246: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1131

Abbildung Anhang 4G-1247: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelzucken“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1131

Abbildung Anhang 4G-1248: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1132

Abbildung Anhang 4G-1249: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1132

Abbildung Anhang 4G-1250: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1133

Abbildung Anhang 4G-1251: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1133

Abbildung Anhang 4G-1252: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806..... 1134

Abbildung Anhang 4G-1253: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1134

Abbildung Anhang 4G-1254: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1135

Abbildung Anhang 4G-1255: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1135

Abbildung Anhang 4G-1256: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1136

Abbildung Anhang 4G-1257: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1136

Abbildung Anhang 4G-1258: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1137

Abbildung Anhang 4G-1259: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1137

Abbildung Anhang 4G-1260: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1138

Abbildung Anhang 4G-1261: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1138

Abbildung Anhang 4G-1262: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1139

Abbildung Anhang 4G-1263: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Netzhautblutung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1139

Abbildung Anhang 4G-1264: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1140

Abbildung Anhang 4G-1265: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1140

Abbildung Anhang 4G-1266: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1141

Abbildung Anhang 4G-1267: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1141

Abbildung Anhang 4G-1268: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1142

Abbildung Anhang 4G-1269: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1142

Abbildung Anhang 4G-1270: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1143

Abbildung Anhang 4G-1271: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1143

Abbildung Anhang 4G-1272: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Shuntokklusion“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1144

Abbildung Anhang 4G-1273: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Shuntstenose“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1144

Abbildung Anhang 4G-1274: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1145

Abbildung Anhang 4G-1275: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1145

Abbildung Anhang 4G-1276: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1146

Abbildung Anhang 4G-1277: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1146

Abbildung Anhang 4G-1278: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1147

Abbildung Anhang 4G-1279: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1147

Abbildung Anhang 4G-1280: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1148

Abbildung Anhang 4G-1281: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1148

Abbildung Anhang 4G-1282: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1149

Abbildung Anhang 4G-1283: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1149

Abbildung Anhang 4G-1284: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1150

Abbildung Anhang 4G-1285: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1150

Abbildung Anhang 4G-1286: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1151

Abbildung Anhang 4G-1287: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1151

Abbildung Anhang 4G-1288: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1152

Abbildung Anhang 4G-1289: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten

in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1152

Abbildung Anhang 4G-1290: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1153

Abbildung Anhang 4G-1291: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1153

Abbildung Anhang 4G-1292: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1154

Abbildung Anhang 4G-1293: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1154

Abbildung Anhang 4G-1294: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1155

Abbildung Anhang 4G-1295: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1170

Abbildung Anhang 4G-1296: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1170

Abbildung Anhang 4G-1297: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1171

Abbildung Anhang 4G-1298: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1171

Abbildung Anhang 4G-1299: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1172

Abbildung Anhang 4G-1300: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1172

Abbildung Anhang 4G-1301: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) . 1173

Abbildung Anhang 4G-1302: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) .. 1173

Abbildung Anhang 4G-1303: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1174

Abbildung Anhang 4G-1304: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1174

Abbildung Anhang 4G-1305: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1175

Abbildung Anhang 4G-1306: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1175

Abbildung Anhang 4G-1307: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1176

Abbildung Anhang 4G-1308: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse..... 1176

Abbildung Anhang 4G-1309: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1177

Abbildung Anhang 4G-1310: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1177

Abbildung Anhang 4G-1311: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310..... 1178

Abbildung Anhang 4G-1312: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310..... 1178

Abbildung Anhang 4G-1313: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310..... 1179

Abbildung Anhang 4G-1314: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 1179

Abbildung Anhang 4G-1315: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310..... 1180

Abbildung Anhang 4G-1316: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 1180

Abbildung Anhang 4G-1317: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 1181

Abbildung Anhang 4G-1318: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1181

Abbildung Anhang 4G-1319: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)..... 1182

Abbildung Anhang 4G-1320: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1182

Abbildung Anhang 4G-1321: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1183
Abbildung Anhang 4G-1322: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1183
Abbildung Anhang 4G-1323: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1184
Abbildung Anhang 4G-1324: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1184
Abbildung Anhang 4G-1325: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1185
Abbildung Anhang 4G-1326: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1185
Abbildung Anhang 4G-1327: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1186
Abbildung Anhang 4G-1328: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1186
Abbildung Anhang 4G-1329: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1187
Abbildung Anhang 4G-1330: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1187
Abbildung Anhang 4G-1331: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1188
Abbildung Anhang 4G-1332: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1188
Abbildung Anhang 4G-1333: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Lungenembolie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1189
Abbildung Anhang 4G-1334: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1189
Abbildung Anhang 4G-1335: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1190
Abbildung Anhang 4G-1336: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1190
Abbildung Anhang 4G-1337: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1191
Abbildung Anhang 4G-1338: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1191
Abbildung Anhang 4G-1339: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1192

Abbildung Anhang 4G-1340: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1192
Abbildung Anhang 4G-1341: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1193
Abbildung Anhang 4G-1342: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1193
Abbildung Anhang 4G-1343: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1194
Abbildung Anhang 4G-1344: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1194
Abbildung Anhang 4G-1345: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1195
Abbildung Anhang 4G-1346: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1195
Abbildung Anhang 4G-1347: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1196
Abbildung Anhang 4G-1348: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1196
Abbildung Anhang 4G-1349: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1197
Abbildung Anhang 4G-1350: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1197
Abbildung Anhang 4G-1351: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1198
Abbildung Anhang 4G-1352: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1198
Abbildung Anhang 4G-1353: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1199
Abbildung Anhang 4G-1354: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1199
Abbildung Anhang 4G-1355: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1200
Abbildung Anhang 4G-1356: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1200
Abbildung Anhang 4G-1357: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1201
Abbildung Anhang 4G-1358: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1201

Abbildung Anhang 4G-1359: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1202

Abbildung Anhang 4G-1360: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304..... 1202

Abbildung Anhang 4G-1361: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1203

Abbildung Anhang 4G-1362: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304 1203

Abbildung Anhang 4G-1363: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1216

Abbildung Anhang 4G-1364: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1216

Abbildung Anhang 4G-1365: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1217

Abbildung Anhang 4G-1366: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1217

Abbildung Anhang 4G-1367: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1218

Abbildung Anhang 4G-1368: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1218

Abbildung Anhang 4G-1369: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1219

Abbildung Anhang 4G-1370: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1219

Abbildung Anhang 4G-1371: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1220

Abbildung Anhang 4G-1372: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1220

Abbildung Anhang 4G-1373: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1221

Abbildung Anhang 4G-1374: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1221

Abbildung Anhang 4G-1375: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1222

Abbildung Anhang 4G-1376: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1222

Abbildung Anhang 4G-1377: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1223

Abbildung Anhang 4G-1378: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1223

Abbildung Anhang 4G-1379: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1224

Abbildung Anhang 4G-1380: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1224

Abbildung Anhang 4G-1381: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1225

Abbildung Anhang 4G-1382: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1225

Abbildung Anhang 4G-1383: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1226

Abbildung Anhang 4G-1384: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1226

Abbildung Anhang 4G-1385: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1227

Abbildung Anhang 4G-1386: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1227

Abbildung Anhang 4G-1387: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1228

Abbildung Anhang 4G-1388: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1228

Abbildung Anhang 4G-1389: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1229

Abbildung Anhang 4G-1390: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1229

Abbildung Anhang 4G-1391: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1230

Abbildung Anhang 4G-1392: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1230

Abbildung Anhang 4G-1393: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1231

Abbildung Anhang 4G-1394: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1231

Abbildung Anhang 4G-1395: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1232

Abbildung Anhang 4G-1396: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1232

Abbildung Anhang 4G-1397: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1233

Abbildung Anhang 4G-1398: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1233

Abbildung Anhang 4G-1399: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1234

Abbildung Anhang 4G-1400: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1234

Abbildung Anhang 4G-1401: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1235

Abbildung Anhang 4G-1402: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1235

Abbildung Anhang 4G-1403: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1236

Abbildung Anhang 4G-1404: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1236

Abbildung Anhang 4G-1405: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1237

Abbildung Anhang 4G-1406: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1237

Abbildung Anhang 4G-1407: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1238

Abbildung Anhang 4G-1408: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1238

Abbildung Anhang 4G-1409: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1239

Abbildung Anhang 4G-1410: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1239

Abbildung Anhang 4G-1411: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1240

Abbildung Anhang 4G-1412: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1240

Abbildung Anhang 4G-1413: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1241

Abbildung Anhang 4G-1414: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1241

Abbildung Anhang 4G-1415: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1242

Abbildung Anhang 4G-1416: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1242

Abbildung Anhang 4G-1417: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1243

Abbildung Anhang 4G-1418: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1243

Abbildung Anhang 4G-1419: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1244

Abbildung Anhang 4G-1420: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1244

Abbildung Anhang 4G-1421: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1245

Abbildung Anhang 4G-1422: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1245

Abbildung Anhang 4G-1423: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1246

Abbildung Anhang 4G-1424: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1246

Abbildung Anhang 4G-1425: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1247

Abbildung Anhang 4G-1426: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1247

Abbildung Anhang 4G-1427: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1248

Abbildung Anhang 4G-1428: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1248

Abbildung Anhang 4G-1429: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1249

Abbildung Anhang 4G-1430: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1249

Abbildung Anhang 4G-1431: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1250

Abbildung Anhang 4G-1432: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1250

Abbildung Anhang 4G-1433: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1251

Abbildung Anhang 4G-1434: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1267

Abbildung Anhang 4G-1435: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1267

Abbildung Anhang 4G-1436: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1268

Abbildung Anhang 4G-1437: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1268

Abbildung Anhang 4G-1438: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1269

Abbildung Anhang 4G-1439: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ... 1269

Abbildung Anhang 4G-1440: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1270

Abbildung Anhang 4G-1441: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1270

Abbildung Anhang 4G-1442: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1271

Abbildung Anhang 4G-1443: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1271

Abbildung Anhang 4G-1444: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1272

Abbildung Anhang 4G-1445: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1272

Abbildung Anhang 4G-1446: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1273

Abbildung Anhang 4G-1447: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1273

Abbildung Anhang 4G-1448: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1274

Abbildung Anhang 4G-1449: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1274

Abbildung Anhang 4G-1450: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1275

Abbildung Anhang 4G-1451: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1275

Abbildung Anhang 4G-1452: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1276

Abbildung Anhang 4G-1453: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1276

Abbildung Anhang 4G-1454: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1277

Abbildung Anhang 4G-1455: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1277

Abbildung Anhang 4G-1456: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1278

Abbildung Anhang 4G-1457: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1278

Abbildung Anhang 4G-1458: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1279

Abbildung Anhang 4G-1459: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1279

Abbildung Anhang 4G-1460: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1280

Abbildung Anhang 4G-1461: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 1280

Abbildung Anhang 4G-1462: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310 1281

Abbildung Anhang 4G-1463: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1281

Abbildung Anhang 4G-1464: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1282

Abbildung Anhang 4G-1465: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1282

Abbildung Anhang 4G-1466: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1283

Abbildung Anhang 4G-1467: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1283

Abbildung Anhang 4G-1468: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1284

Abbildung Anhang 4G-1469: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1284

Abbildung Anhang 4G-1470: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1285

Abbildung Anhang 4G-1471: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) ... 1285

Abbildung Anhang 4G-1472: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1286

Abbildung Anhang 4G-1473: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1286

Abbildung Anhang 4G-1474: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1287

Abbildung Anhang 4G-1475: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1287

Abbildung Anhang 4G-1476: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1288

Abbildung Anhang 4G-1477: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1288

Abbildung Anhang 4G-1478: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1289

Abbildung Anhang 4G-1479: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1289

Abbildung Anhang 4G-1480: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1290

Abbildung Anhang 4G-1481: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1290

Abbildung Anhang 4G-1482: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1291

Abbildung Anhang 4G-1483: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1291

Abbildung Anhang 4G-1484: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1292

Abbildung Anhang 4G-1485: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1292

Abbildung Anhang 4G-1486: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1293

Abbildung Anhang 4G-1487: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1293

Abbildung Anhang 4G-1488: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1294

Abbildung Anhang 4G-1489: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1294

Abbildung Anhang 4G-1490: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) ... 1295

Abbildung Anhang 4G-1491: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)..... 1295

Abbildung Anhang 4G-1492: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1296

Abbildung Anhang 4G-1493: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1296

Abbildung Anhang 4G-1494: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1297

Abbildung Anhang 4G-1495: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1297

Abbildung Anhang 4G-1496: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1298

Abbildung Anhang 4G-1497: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1298

Abbildung Anhang 4G-1498: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1299

Abbildung Anhang 4G-1499: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1299

Abbildung Anhang 4G-1500: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1300

Abbildung Anhang 4G-1501: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1300

Abbildung Anhang 4G-1502: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1301

Abbildung Anhang 4G-1503: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1301

Abbildung Anhang 4G-1504: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1302

Abbildung Anhang 4G-1505: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1302

Abbildung Anhang 4G-1506: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)... 1303

Abbildung Anhang 4G-1507: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1303

Abbildung Anhang 4G-1508: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1304

Abbildung Anhang 4G-1509: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1304

Abbildung Anhang 4G-1510: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1305

Abbildung Anhang 4G-1511: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1305

Abbildung Anhang 4G-1512: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)..... 1306

Abbildung Anhang 4G-1513: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1306

Abbildung Anhang 4G-1514: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1307

Abbildung Anhang 4G-1515: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806 1307

Abbildung Anhang 4G-1516: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307 1308

Abbildung Anhang 4G-1517: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1393

Abbildung Anhang 4G-1518: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613) 1394

Abbildung Anhang 4G-Anhang 4G-1519: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – ≤ 64 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1395

Abbildung Anhang 4G-1520: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – 65 – 74 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1396

Abbildung Anhang 4G-1521: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – ≥ 75 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1396

Abbildung Anhang 4G-1522: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1398

Abbildung Anhang 4G-1523: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1399

Abbildung Anhang 4G-1524: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1399

Abbildung Anhang 4G-1525: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1401

Abbildung Anhang 4G-1526: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1401

Abbildung Anhang 4G-1527: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1402

Abbildung Anhang 4G-1528: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1403

Abbildung Anhang 4G-1529: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1403

Abbildung Anhang 4G-1530: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1404

Abbildung Anhang 4G-1531: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1405

Abbildung Anhang 4G-1532: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1405

Abbildung Anhang 4G-1533: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1406

Abbildung Anhang 4G-4G-1534: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – ≤ 64 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1407

Abbildung Anhang 4G-4G-1535: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – 65 – 74 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1408

Abbildung Anhang 4G-4G-1536: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – ≥ 75 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1408

Abbildung Anhang 4G-1537: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1409

Abbildung Anhang 4G-1538: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1410

Abbildung Anhang 4G-1539: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1410

Abbildung Anhang 4G-1540: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1411

Abbildung Anhang 4G-1541: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1412

Abbildung Anhang 4G-1542: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1412

Abbildung Anhang 4G-1543: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1413

Abbildung Anhang 4G-1544: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1414

Abbildung Anhang 4G-1545: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1414

Abbildung Anhang 4G-1546: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1415

Abbildung Anhang 4G-1547: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1416

Abbildung Anhang 4G-1548: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1416

Abbildung Anhang 4G-1549: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1418

Abbildung Anhang 4G-1550: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1418

Abbildung Anhang 4G-1551: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1419

Abbildung Anhang 4G-1552: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1420

Abbildung Anhang 4G-1553: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1420

Abbildung Anhang 4G-1554: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1421

Abbildung Anhang 4G-1555: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1422

Abbildung Anhang 4G-1556: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1422

Abbildung Anhang 4G-1557: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1423

Abbildung Anhang 4G-1558: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1424

Abbildung Anhang 4G-1559: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1424

Abbildung Anhang 4G-1560: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1425

Abbildung Anhang 4G-1561: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1426

Abbildung Anhang 4G-1562: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1426

Abbildung Anhang 4G-1563: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1427

Abbildung Anhang 4G-1564: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1428

Abbildung Anhang 4G-1565: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1428

Abbildung Anhang 4G-1566: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1429

Abbildung Anhang 4G-1567: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1430

Abbildung Anhang 4G-1568: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1430

Abbildung Anhang 4G-1569: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1431

Abbildung Anhang 4G-1570: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1432

Abbildung Anhang 4G-1571: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1432

Abbildung Anhang 4G-1572: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1433

Abbildung Anhang 4G-1573: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1434

Abbildung Anhang 4G-1574: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1434

Abbildung Anhang 4G-1575: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1435

Abbildung Anhang 4G-1576: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1436

Abbildung Anhang 4G-1577: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1437

Abbildung Anhang 4G-1578: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1437

Abbildung Anhang 4G-1579: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1438

Abbildung Anhang 4G-1580: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310 1439

Abbildung Anhang 4G-1581: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1440

Abbildung Anhang 4G-1582: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1440

Abbildung Anhang 4G-1583: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1441

Abbildung Anhang 4G-1584: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1442

Abbildung Anhang 4G-1585: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1443

Abbildung Anhang 4G-1586: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1443

Abbildung Anhang 4G-1587: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1444

Abbildung Anhang 4G-1588: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1445

Abbildung Anhang 4G-1589: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1446

Abbildung Anhang 4G-1590: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1446

Abbildung Anhang 4G-1591: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1447

Abbildung Anhang 4G-1592: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)..... 1448

Abbildung Anhang 4G-1593: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1449

Abbildung Anhang 4G-1594: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1449

Abbildung Anhang 4G-1595: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1450

Abbildung Anhang 4G-1596: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307 1451

Abbildung Anhang 4G-1597: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1452

Abbildung Anhang 4G-1598: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1452

Abbildung Anhang 4G-1599: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1453

Abbildung Anhang 4G-1600: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1454

Abbildung Anhang 4G-1601: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1454

Abbildung Anhang 4G-1602: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse..... 1455

Abbildung Anhang 4G-1603: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1456

Abbildung Anhang 4G-1604: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1456

Abbildung Anhang 4G-1605: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1457

Abbildung Anhang 4G-1606: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1459

Abbildung Anhang 4G-1607: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1459

Abbildung Anhang 4G-1608: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1460

Abbildung Anhang 4G-1609: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1461

Abbildung Anhang 4G-1610: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1461

Abbildung Anhang 4G-1611: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1462

Abbildung Anhang 4G-1612: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1463

Abbildung Anhang 4G-1613: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1463

Abbildung Anhang 4G-1614: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1464

Abbildung Anhang 4G-1615: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1466

Abbildung Anhang 4G-1616: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1466

Abbildung Anhang 4G-1617: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1467
Abbildung Anhang 4G-1618: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1468
Abbildung Anhang 4G-1619: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1468
Abbildung Anhang 4G-1620: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1469
Abbildung Anhang 4G-1621: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1470
Abbildung Anhang 4G-1622: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) . 1470
Abbildung Anhang 4G-1623: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1471
Abbildung Anhang 4G-1624: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1472
Abbildung Anhang 4G-1625: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1473
Abbildung Anhang 4G-1626: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse 1473
Abbildung Anhang 4G-1627: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1474
Abbildung Anhang 4G-1628: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1475
Abbildung Anhang 4G-1629: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1476
Abbildung Anhang 4G-1630: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse 1476
Abbildung Anhang 4G-1631: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1478
Abbildung Anhang 4G-1632: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1478

Abbildung Anhang 4G-1633: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1479

Abbildung Anhang 4G-1634: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1480

Abbildung Anhang 4G-1635: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) 1480

Abbildung Anhang 4G-1636: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1481

Abbildung Anhang 4G-1637: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1482

Abbildung Anhang 4G-1638: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1483

Abbildung Anhang 4G-1639: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1483

Abbildung Anhang 4G-1640: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ – Studie FGCL-4592-806 1484

Abbildung Anhang 4G-1641: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ – Studie FGCL-4592-806 1485

Abbildung Anhang 4G-1642: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1486

Abbildung Anhang 4G-1643: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) 1487

Abbildung Anhang 4G-1644: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1488

Abbildung Anhang 4G-1645: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) 1488

Abbildung Anhang 4G-1646: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1489

Abbildung Anhang 4G-1647: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse 1490

Abbildung Anhang 4G-1648: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Bösartige Tumore“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1491

Abbildung Anhang 4G-1649: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Bösartige Tumore“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1491

Abbildung Anhang 4G-1650: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1493

Abbildung Anhang 4G-1651: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1493

Abbildung Anhang 4G-1652: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1494

Abbildung Anhang 4G-1653: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1495

Abbildung Anhang 4G-1654: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)..... 1495

Abbildung Anhang 4G-1655: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1497

Abbildung Anhang 4G-1656: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1497

Abbildung Anhang 4G-1657: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1498

Abbildung Anhang 4G-1658: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002) 1499

Abbildung Anhang 4G-1659: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie DOLOMITES..... 1526

Abbildung Anhang 4G-1660: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0310 1540

Abbildung Anhang 4G-1661: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie HIMALAYAS 1561
Abbildung Anhang 4G-1662: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie ROCKIES 1590
Abbildung Anhang 4G-1663: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie SIERRAS 1610
Abbildung Anhang 4G-1664: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie PYRENEES 1632
Abbildung Anhang 4G-1665: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie FGCL-4592-806 1646
Abbildung Anhang 4G-1666: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0307 1661
Abbildung Anhang 4G-1667: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0304 1676
Abbildung Anhang 4G-1668: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie ChiCTR2000035054 1683

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analyse der Varianz (*analysis of variances*)
AnS	Subskala zur Anämie
anti-HCVAb	Antikörper gegen Hepatitis C Virus
äq.	Äquivalent
ARR	Absolute Riskoreduktion
AST	Asparat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	Ateriovenös
BP	Körperliche Schmerzen (*bodily pain*)
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
CERA	Kontinuierlicher Erythropoietin-Rezeptor-Aktivator (*continuous erythropoietin receptor activator*)
CHr	Retikulozyten-Hämoglobingehalt
CKD	Chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*)
CPK	Kreatinin-Phosphokinase (*creatinine phospho kinase*)
CRF	Klinisches Eingabeformular (*clinical response form*)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (*contract research organization*)
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Klinischer Studienbericht (*clinical study report*)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DBP	Diastolischer Blutdruck (*diastolic blood pressure*)
DD	Dialysepflichtig (*dialysis dependent*)
dl	Deziliter
DS	Datenwissenschaften (*data sciences*)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte GFR (*estimated GFR*)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*)
EOS	Studienende (*end of study*)
EOT	Behandlungsende (*end of treatment*)
EPO	Erythropoetin
EQ-5D 5L	EuroQol-5-Dimensions-5-Level Fragebogen
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanz (*erythropoiesis-stimulating agent*)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (*endstage renal disease*)

Abkürzung	**Bedeutung**
EU	Europäische Union
FACT-An	Funktionelle Bewertung der Krebstherapie Fragebogen zur Anämie (*functional assessment of cancer therapy*)
FAS	*Full analysis set*
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (*Food and Drug Administration*)
Fe	Eisen
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (*good clinical practice*)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GH	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (*global health*)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykyiertes Hb
HBsAg	Oberflächenprotein in der Virushülle des Hepatitis-B-Virus
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDL	Lipoprotein höherer Dichte (*high-density Lipoprotein*)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hk	Hämatokrit
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*)
hsCRP	Hochsensitives CRP
ICD(-10-GM)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, deutsche Anpassung (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modifikation*)
i. d. R.	In der Regel
IDD	Inzidente Dialyse
IDMC	*Independent data monitor committee*
IE	Internationale Einheiten
IEC	Unabhängiges Ethikkommission (*independent ethics committee*)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	*Institutional Review Board*
IRS	Interaktives Antwortsystem (*interactive response system*)
IRT	Interaktive Antworttechnologie (*interactive response technology*)
ITT	*Intention to treat*

Abkürzung	**Bedeutung**
IUD	Intrauterinpessar
IUS	Intrauterinsystem
iv	Intravenös
IXRS	Interaktives Sprach- und Webantwortsystem (*interactive voice/web response system*)
J.	Jahr
KDIGO	*Kidney Disease Improving Global Outcomes*
KDOQI	*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niederiger Dichte (*low-density Lipoprotein*)
LFT	Leberfunktionstest
LLN	Unterer Grenzwert des Normalwerts (*lower limit of normal*)
LS-MD	*Least square mean difference*
LS-Mean	*Least square mean*
MACE	Schwere kardiale Komplikation (*major adverse cardiac event*)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdrucks (*mean arterial pressure*)
Max	Maximum
Max.	Maximal
MCS	Zusammenfassung der mentalen Komponente (*mental component score*)
MDRD	Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (*modification of diet in renal disease*)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal wichtige Differenz (*minimal important difference*)
min	Minute
Min.	Minimum
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*mixed model of repeated measures*)
MTC	*Mixed treatment comparison*
MW	Mittelwert

Abkürzung	**Bedeutung**
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	Nicht anwendbar
n. d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht
NDD	Nicht dialysepflichtig (*non dialysis dependent*)
ng	Nanogramm
OR	Chancenverhältnis (*Odds Ratio*)
PCS	Zusammenfassung der physikalischen Komponente (*physical component score*)
PD	Peritonealdialyse
PF	Körperliche Funktionsfähigkeit (*physical function*)
PGIC	Patient Global Impression of Change Fragebogen
PI	Gebrauchsinformation (*prescribing information*)
PK	Pharmakokinetik
po	*Per oral*
PPS	*Per Protocol Set*
PT	Bevorzugte Terminologie nach MedDRA (*preferred terms*)
QoL	Lebensqualität (*quality of life*)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
RE	Rollenbeschränkungen aufgrund von emotionalen Problemen (*emotional role functioning*)
Ret	Retikulozyten
rHuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoietin
RP	Rollenbeschränkungen aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (*physical role functioning*)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (*statistical analysis plan)*
SBP	Systolischer Blutdruck (*systolic blood pressure)*
sc	Subkutan (*subcutanous*)
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	Standardfehler
SF	Soziale Funktionsfähigkeit (*social functioning*)
SF-36	Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMO	Studienzentrenverwaltung (*site management organization*)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*summary of product characteristics*)

Abkürzung	**Bedeutung**
SMQ	Standardisierte MedDRA Abfrage (*standardised MedDRA query*)
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (*system organ class*)
SOP	Standardarbeitsanweisungen (*standard operating procedure*)
sTfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
SUE	Schwerwiegendes UE
T.	Tag
TBL	Gesamtbilirubinwert (*total bilirubine level*)
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TIBC	Gesamteisenbindungskapazität (*total iron binding capacity*)
TIW	Dreimal pro Woche (*ter in week*)
TSAT	Transferrin-Sättigung (*transferrin saturation)*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Großbritannien (*United Kingdom*)
ULN	Oberer Grenzwert des Normalwerts (*upper limit of normal*)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*)
VAS	Visuelle Analogskala
Vgl.	Vergleiche
VT	Vitalität, Energie oder Müdigkeit (*vitality*)
Wo.	Woche
WPAI:ANS	Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung Fragebogen zur Anämie (*work productivity and activity impairment*)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4G Ergänzende Ergebnisse

4G.1 Ergänzende Ergebnisse RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4G.1.1 Präambel

Im Folgenden ersten Abschnitt wird das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu randomisierten aktiv-kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zusammengefasst (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1). Demnach sind die verfügbaren Daten aus dem Roxadustat-Studienprogramm nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Roxadustat geeignet. In weiteren Abschnitten werden neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte, RCT, sowie eine weitere Prüfarzt-initiierte Roxadustat-Studie (Roxadustat vs. Erythropoetin-stimulierende Substanz (ESA), Studiendauer ≥ 24 Wochen (Wo.)) zusammenfassend bzgl. Studiendesign und Studienpopulationen charakterisiert. Der Hauptteil dieses Anhangs enthält die in Fußnoten der Module 1 und 4A erwähnten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf den Intention-to-treat-(ITT)- bzw. Safety-Populationen dieser neun RCT sowie einer weiteren Prüfarzt-initiierten Roxadustat-Studie (Roxadustat vs. ESA, Studiendauer ≥ 24 Wo.). Die Darstellung im Abschnitt erfolgt zu den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit sowie zu Subgruppenanalysen. In der Liste der Studien sind zu den neun RCT Quellinformationen zu Studienunterlagen, Nachberechnungen, sowie Studienregistereinträgen und -publikationen zusammengetragen. Die Methodik der Studien inkl. Patientenfluss gemäß Studienunterlagen wird im Anhang nach dem CONSORT-Statement zusammengefasst.

4G.1.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1)

Roxadustat (Evrenzo™) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a). Zur Identifizierung bewertungsrelevanter RCT zu Roxadustat wurde in Modul 4 A eine umfassende systematische Suche in Studienregistern und in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Es wurden zunächst neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte RCT gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ESA identifiziert und auf Bewertungsrelevanz hin überprüft (Studien DOLOMITES, 1517-CL-0310, HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304), weiter wurde eine Publikation zu einer in China durchgeführten, Prüfarzt-initiierten Phase IV Studie (ChiCTR2000035054, RCT, Roxadustat vs. ESA, ≥ 24 Wo.) identifiziert und analog geprüft (Tabelle Anhang 4G-288). Gemäß IQWiG-Methodenpapier werden Studien nur dann für die Nutzenbewertung eingeschlossen, wenn min. 80 % der Studienteilnehmer die Einschlusskriterien zu Intervention bzw. Vergleichstherapie erfüllten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020). Gemäß dem Hinweis 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 Fachinformation (FI) bzgl. dieser Kriterien abgeglichen. In allen neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien sowie in der Prüfarzt-initiierten Studie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017) erfüllten als Ergebnis eines detaillierten Abgleiches zwischen Studien- und Zielpopulation (Tabelle Anhang 4G-1, vgl. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.1) deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen an eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat gemäß Zulassung bzw. deutscher FI (Kriterium #2 zur Intervention). 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 (Kriterium #3 zur Vergleichstherapie) festgestellt. Qualitativ fielen beim Abgleich von Studienprotokollen bzw. der Vollpublikation und der FI für alle neun Studien systematische Abweichungen bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit Roxadustat bzw. ESA auf. Aus diesen Gründen ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD keine dieser RCT relevant. Verfügbare Daten aus dem Roxadustat-Studienprogramm sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Roxadustat geeignet. Die Ergebnisse der Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf den ITT- bzw. Safety-Populationen dieser neun Studien werden aus Transparenzgründen im Folgenden ergänzend dargestellt (Astellas Pharma GmbH 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b, Astellas Pharma GmbH 2021c). Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054, welche nach der Zulassung in China und ohne Beteiligung von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführt wurde, waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar (Hou et al. 2021) – soweit möglich wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auch für diese Studie dargestellt.

Tabelle Anhang 4G-1: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	**Zulassungskonformität ≥ 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	Nein[d]	Nein[d]	Nein

a: Quantitative Prüfung auf zulassungskonforme Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis sowie ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit Roxadustat (Kriterium #2 Intervention).
b: Quantitative Prüfung auf ausreichende Eisenreserven vor Behandlungsbeginn mit ESA (Kriterium #3 Vergleichstherapie).
c: Qualitative Prüfung auf zulassungskonforme Population, zulassungskonforme Intervention und Vergleichstherapie.
d: Für diese Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich die Publikation von Hou et al. 2021 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.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.1

4G.1.3 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle Anhang 4G-2: Charakterisierung der 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**
DOLOMITES (1517-CL-0610) NCT02021318	RCT, offen, parallel	NDD bei Screening, CKD-Patienten mit renaler Anämie Korrekturstudie (nicht ESA-vorbehandelt)[a]	ITT-Population: Roxadustat (n =323) ESA (Darbepoetin alfa) (n = 293)	Screening: bis zu 6 Wo. Behandlung: bis zu 104 Wo. Interimsanalyse nach 36 Wo. Behandlung Follow-Up: 4 Wo.	03/2014 bis 11/2019 Multizentrische Durchführung in 156 Studienzentren in 28 Ländern Europas	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im PGIC - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
1517-CL-0310 NCT02988973	RCT, offen, parallel	NDD bei Screening, CKD-Patienten mit renaler Anämie Umstellungsstudie (ESA-vorbehandelt)[a]	<u>ITT-Population:</u> Roxadustat (n = 132) ESA (Darbepoetin alfa) (n = 131)	Pre-Screening: bis zu 10 Wo. Screening: bis zu 4 Wo. Behandlung: bis zu 52 Wo.	12/2017 bis 03/2020 Multizentrische Durchführung in 71 Studienzentren in Japan	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
HIMALAYAS (FGCL-4592-063) NCT02052310	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (nur IDD-Patienten) Korrekturstudie (nicht ESA-vorbehandelt)[a]	ITT-Population: Roxadustat (n = 522) ESA (Epoetin alfa) (n = 521)	Screening: bis zu 6 Wo. Behandlung: mind. 52 Wo. bis maximal etwa 3 J. Follow-Up: 4 Wo.	02/2014 bis 09/2018 Weltweite Durchführung in 149 Studienzentren in 18 Ländern Amerikas, Europas, Asiens und dem Rest der Welt	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
ROCKIES (D5740C00002) NCT02174731	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (SDD- und IDD-Patienten) Umstellungs- und Korrekturstudie (ESA-vorbehandelt und nicht ESA-vorbehandelt)[a, b]	ITT-Population: Roxadustat (n = 1.051)[c] ESA (Epoetin alfa) (n = 1.055)[c]	Screening: bis zu 6 Wo. Behandlung: bis zu 4 J. Follow-Up: 4 Wo.	07/2014 bis 08/2018 Weltweite Durchführung in 197 Studienzentren in 18 Ländern Amerikas, Europas, Asiens und dem Rest der Welt	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
SIERRAS (FGCL-4592-064) NCT02273726	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (SDD- und IDD-Patienten) Umstellungsstudie (ESA-vorbehandelt)[a,b]	ITT-Population: Roxadustat (n = 370) ESA (Epoetin alfa) (n = 371)	Screening: bis zu 6 bis 8 Wo. Behandlung: mind. 52 Wo. bis zu ca. 3 J. Follow-Up: 4 Wo.	01/2015 bis 09/2018 Multizentrische Durchführung in 76 Studienzentren in den USA und Puerto Rico	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
PYRENEES (1517-CL-0613) NCT02278341	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (nur SDD-Patienten) Umstellungsstudie (ESA-vorbehandelt)[a,b]	ITT-Population: Roxadustat (n = 415) ESA (Epoetin alfa/ Darbepoetin alfa) (n = 421)[d]	Screening: bis zu 6 Wo. Behandlung: bis zu 104 Wo. Follow-Up: 4 Wo.	11/2014 bis 07/2018 Multizentrische Durchführung in 149 Studienzentren in 17 Ländern Europas	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im PGIC - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
FGCL-4592-806 NCT02652806	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (nur SDD-Patienten) Umstellungsstudie (ESA-vorbehandelt)[a]	ITT-Population: Roxadustat (n =204) ESA (Epoetin alfa) (n = 101)	Screening: bis zu 2 – 4 Wo. Behandlung: bis zu 26 Wo. (parallel), bis zu 52 Wo. Extension (nur Roxadustat) Follow-Up: 4 – 10 Wo.	12/2015 bis 07/2017 Multizentrische Durchführung in 29 Studienzentren in China	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution **Sicherheitsendpunkte:** - MACE - UE

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**
1517-CL-0307 NCT02952092	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (nur SDD-Patienten) Umstellungsstudie (ESA-vorbehandelt)[a,b]	<u>ITT-Population:</u> Roxadustat (n = 151) ESA (Darbepoetin alfa) (n = 152)	Screening: bis zu 12 Wo. Behandlung: bis zu 24 Wo.	11/2016 bis 03/2018 Multizentrische Durchführung in 58 Studienzentren in Japan	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung der EQ-5D VAS - Verbesserung im FACT-An - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE/MACE+ - UE

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**
1517-CL-0304 NCT01888445	RCT, offen, parallel	DD-CKD-Patienten mit renaler Anämie (nur SDD-Patienten) ESA-vorbehandelt, jedoch ESA-Washout vor Studienbeginn)[a,b]	<u>ITT-Population:</u> Roxadustat[e] (n = 98) ESA (Darbepoetin alfa) (n = 32)	Screening: Bis zu 1 Wo. ESA-Washout-Periode: 9 Wo. Behandlung: 24 Wo. Follow-Up: 4 Wo.	03/2013 bis 09/2014 Multizentrische Durchführung in ca. 20 Studienzentren in Japan	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** - Vermeidung von Erythrozytentransfusion - Vermeidung von iv Eisensubstitution - Veränderung im SF-36 **Sicherheitsendpunkte:** - MACE - UE

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**
ChiCTR 2000035054	RCT, offen	DD-CKD-Patienten (nur PD-Patienten) mit renaler Anämie Umstellungs- und Korrekturstudie (ESA-vorbehandelt und nicht ESA-vorbehandelt)[a]	<u>ITT-Population:</u> Roxadustat (n = 86) ESA (Epoetin alfa) (n = 43)	Screening: 2 Wo. Behandlung: 24 Wo. Follow-Up: 2 Wo.	09/2019 bis 06/2020 Monozentrische Studie; Krankenhaus der medizinischen Universität Harbin (China)	**Primärer Endpunkt:** - Hämatologisches Ansprechen **Sicherheitsendpunkte:** - UE

a: Die Charakterisierung der Interventionen inkl. weiterer Details zur ESA-Vorbehandlung erfolgt für jede der Studien in Tabelle Anhang 4G-3.
b: SDD: DD seit min. 4 Mo. vor Studieneintritt; IDD: DD seit min. 2 Wo. und max. 4 Mo. vor Studieneintritt.
c: 27 Patienten (Roxadustat: n = 17, ESA (Epoetin alfa): n = 10) wurden für die Analyse nicht als randomisiert betrachtet und aufgrund von GCP-Verletzungen von der ITT-Population ausgeschlossen.
d: 2 Patienten (Roxadustat: n = 0, ESA (Epoetin alfa): n = 2) wurden für die Analyse nicht als randomisiert betrachtet und aufgrund von GCP-Verletzungen von der ITT-Population ausgeschlossen.
e: Bei der Studie 1517-CL-0304 handelt es sich um eine vierarmige Studie (3 Interventionsarme mit unterschiedlichen Dosierungen, 1 Vergleichsarm).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-3: Charakterisierung der Intervention und Vortherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td rowspan="2">DOLOMITES
(1517-CL-0610)
NCT02021318</td><td colspan="2">Dialysevorbehandlung:
- Einschlusskriterium 3: Patient weist die Diagnose CKD in den KDOQI-Stadien 3, 4 oder 5 mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 auf, erhält keine Dialyse; bestimmt unter Verwendung des Modells der abgekürzten 4-variablen Gleichung in Nierenerkrankungen.
Eisenvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 2: Patient hat innerhalb von 6 Wo. vor der Randomisierung eine beliebige Dosis iv Eisensubstitution erhalten.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 3: Patient hat innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten.
ESA-Vorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 1: Patient hat innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung eine Behandlung mit ESA erhalten.</td><td rowspan="2">Dialyse:
- Optionale HD, HDF oder PD
Erlaubte Medikation:
- Eisensubstitution
- Statine und andere Substrate des OATP1B1
- Phosphatbinder und andere mehrwertige kationenhaltige Arzneimittel und Substitution von Mineralien
- Blutdrucksenkende und lipidsenkende Medikamente
- Pflanzliche Medizin</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Initialdosis:
- Dosis nach KG:
o 70 mg (≥ 45,0 –≤ 70,0 kg)
o 100 mg (≥ 70,0 –≤ 160,0 kg)
Maximaldosis:
- 300 mg
Dosisanpassungen:
- 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 nächst-niedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-289)
o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 250, 300 mg</td><td>Verabreichung:
- Wöchentl. oder alle 2 Wo., iv oder sc
Initialdosis:
- Dosis von Darbepoetin alfa nach Ermessen des Prüfarztes gemäß FI
o 0,45 µg/kg KG/ Wo.
o 0,75 µg/kg KG alle 2 Wo.
Maximaldosis:
- Keine Angabe bzw. gemäß FI
Dosisanpassungen:
- Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl
- Ab Wo. 4, basierend auf Hb-Wert Veränderungen
- Dosisreduktion um 25 % bei einem Hb-Anstieg ≥ 2,0 g/dl</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td></td><td>Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- ESA
- Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)</td><td>- Bei Erreichen des Zielwertbereichs bei 2 × wöchentl. Verabreichung: Reduktion der Anfangsdosis auf 1 × wöchentl. Verabreichung
- Gemäß FI
Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">1517-CL-0310
NCT02988973</td><td colspan="2">Dialysevorbehandlung:
- Einschlusskriterium 3: Patient, bei dem eine NDD-CKD diagnostiziert wurde, mit einer eGFR ≤ 89 ml/min/1,73 m^2 und bei denen eine Nierenersatztherapie (d. h. Dialyse, Nierentransplantation) während der Studienzeit als unnötig erachtet wurde.
Eisenvorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 14: Patient erhielt innerhalb von 4 Wo. vor dem Pre-Screening eine Erythrozytentransfusion.
ESA-Vorbehandlung:
- Einschlusskriterium 4: Patienten mit renaler Anämie, die vor dem Pre-Screening mind. 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.</td><td rowspan="2">Dialyse:
- Keine
Erlaubte Medikation:
- Eisensubstitution
- Statine
- Phosphatbinder
Nicht-erlaubte Medikation:
- Erythrozytentransfusion</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Äquivalenzdosis:
- Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.):
o 70 mg (< 4.500 IE/Wo. Epoetin)
o 100 mg (≥ 4.500 IE/Wo. Epoetin)
Maximaldosis:
- 300 mg Gesamtdosis</td><td>Verabreichung:
- Alle 2 Wo., iv
Äquivalenzdosis:
- Dosis von Darbepoetin alfa gemäß ESA-Vorbehandlung</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
Dosisanpassungen:
- 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 Anhang 4G-290)
o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200, 250, 300 mg
o Cut-offs Hb-Wertkategorien: 11,5 und 12,5 g/dl
Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
</td>
<td>
<table>
<tr><th colspan="2">Vorbehandlung mit</th><th rowspan="2">Initialdosis Darbepoetin alfa (ug/2 Wo.)</th></tr>
<tr><th>Epoetin (IE/Wo.)</th><th>Darbepoetin alfa (µg/Wo.)</th></tr>
<tr><td>≤ 1.500</td><td>< 11,25</td><td>15</td></tr>
<tr><td>> 1.500 - < 6.000</td><td>≥ 11,25 - < 22,5</td><td>30</td></tr>
<tr><td>≥ 6.000</td><td>≥ 22,5 - < 37,5</td><td>60</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 37,5 - < 52,5</td><td>90</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 52,5 - < 75</td><td>120</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 75</td><td>180</td></tr>
</table>
Maximaldosis:
- k. A.
Dosisanpassungen:
- 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 Anhang 4G-290)
o Dosisschritte:15, 30, 60, 90, 120, 180 µg
Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
HIMALAYAS (FGCL-4592-063) NCT02052310	**Dialysevorbehandlung:** - Einschlusskriterium 3: Erhalt einer HD oder PD bei ESRD für mind. 2 Wo. und maximal 4 Mo vor der Randomisierung. **Eisenvorbehandlung:** - Ausschlusskriterium 2: Es gab keine Einschränkung hinsichtlich von iv Eisensubstitution während des Screenings, vorausgesetzt, es wurde in Übereinstimmung mit dem lokalen Standardversorgung verabreicht. **Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:** - Ausschlusskriterium 4: Erythrozytentransfusion innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung. Vor der Einführung des Amendments 4 (20.09.2017) waren Erythrozytentransfusionen innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung nicht erlaubt. **ESA-Vorbehandlung:** - 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. Spezifische Dosierungsempfehlungen, je nach Art der ESA, die innerhalb von 12 Wo. vor Beginn des Screenings iv oder sc injiziert wurden, lauteten wie folgt: <u>Kurzwirkende ESA (Epoetin alfa und Äquivalente)</u> • 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 <u>Darbepoetin</u> • Iv: Bis zu 3 Dosen; letzte Darbepoetin-Dosis war ≥ 1 Wo. (7 T.) vor Beginn des Screenings • Sc: Bis zu 2 Dosen; letzte Darbepoetin-Dosis war ≥ 2 Wo. (14 T.) vor Beginn des Screenings <u>Kontinuierlicher Erythropoietin-Rezeptor-Aktivator (Epoetin beta pegol)</u> • Letzte Epoetin beta pegol-Dosis (iv und sc) muss ≥ 4 Wo. (28 T.) vor Beginn des Screenings betragen.		**Dialyse:** - Wird fortgeführt **Erlaubte Medikation:** - Eisensubstitution - Statine - Phosphatbinder - Pflanzliche Medizin - Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung waren zugelassen bzw. erwünscht

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	Verabreichung: - TIW, po **Initialdosis:** - Dosis nach KG: o 70 mg (≤ 70,0 kg) o 100 mg (> 70,0 –≤ 160,0 kg) **Maximaldosis:** - 3,0 mg/kg pro Dosis oder 400 mg Gesamtdosis **Dosisanpassungen:** - Hb-Zielwertbereich: 10 – 12 g/dl - Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-291) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - ESA - Therapeutische Phlebotomie	**Verabreichung:** - TIW, iv oder sc **Initialdosis:** - Dosis von Epoetin alfa HD gemäß länderspezifischer FI oder PI - Dosis von Epoetin alfa PD/HHD gemäß länderspezifischer FI oder PI oder gemäß lokaler Standardversorgung **Maximaldosis:** - Gemäß länderspezifischer FI oder PI **Dosisanpassungen:** - Länderspezifischer Hb-Zielwertbereich o Nicht-USA: 10 – 12 g/dl o Nur USA: 10 – 11 g/dl - Gemäß länderspezifischer FI oder PI oder lokaler Standardversorgung **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - Therapeutische Phlebotomie	

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ROCKIES
(D5740C00002)
NCT02174731</td><td colspan="2">Dialysevorbehandlung:
- Einschlusskriterium 3: Patient erhält bereits oder initiiert derzeit eine HD oder PD zur Behandlung einer nativen Nieren ESRD seit mind. 2 Wo. und maximal 4 Mo. vor der Randomisierung. Vor Einführung des Amendment 6 (09.08.2016) mussten Patienten mind. 30 T. eine Dialyse erhalten haben.
Eisenvorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 15: Jede Erythrozytentransfusion während der Screening-Periode.
ESA-Vorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur ESA-Vorbehandlung definiert.</td><td rowspan="2">Dialyse:
- Wird fortgeführt
Erlaubte Medikation:
- Eisensubstitution
- Statine
- Phosphatbinder
- Pflanzliche Medizin</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Initialdosis:
- Dosis bei Pat. ohne ESA-Vorbehandlung nach KG:
o 70 mg (≥ 45,0 –≤ 70,0 kg)
o 100 mg (> 70,0 –≤ 160,0 kg)
Äquivalenzdosis:
- Dosis bei Pat. mit ESA-Vorbehandlung (äq.):
o 70 mg (< 5.000 IE/Wo. Epoetin)
o 100 mg (5.000 – 8.000 IE/Wo. Epoetin)
o 150 mg (8.000 – 16.000 IE/Wo. Epoetin)
o 200 mg (> 16.000 IE/Wo. Epoetin)
Maximaldosis:
- 400 mg</td><td>Verabreichung:
- Wöchentlich oder TIW, iv
Initialdosis:
- 3 × 50 IE Epoetin alfa/kg KG (nicht ESA-vorbehandelte PD-Patienten)
- 2 × 50 IE Epoetin alfa/kg KG (nicht ESA-vorbehandelte HD-Patienten)
Äquivalenzdosis:
- Gleiche Dosis Epoetin alfa entsprechend der Screening-Visite 1 (Epoetin alfa oder beta vorbehandelt)
- 200 IE/Wo. Epoetin alfa (unter Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa)
- 70 – 80 IE/Wo. Epoetin alfa (unter Vorbehandlung mit Epoetin beta pegol)
Maximaldosis:
- Gemäß länderspezifischer FI oder PI oder lokaler Standardversorgung</td></tr>
</table>

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	Dosisanpassungen: - Hb-Zielwertbereich: 10 – 12 g/dl - Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-292) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - ESA - Therapeutische Phlebotomie - Andere Therapien sind nach Ermessen des Prüfarztes zugelassen.	**Dosisanpassungen:** - Nicht häufiger als alle 4 Wo. - Länderspezifischer Hb-Zielwertbereich o Nicht-USA: 10 – 12 g/dl o Nur USA: 10 – 11 g/dl - Gemäß länderspezifischer FI oder PI oder lokaler Standardversorgung **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - Therapeutische Phlebotomie - Andere Therapien sind nach Ermessen des Prüfarztes zugelassen.	
SIERRAS (FGCL-4592-064) NCT02273726	**Dialysevorbehandlung:** - 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. **Eisenvorbehandlung:** - Einschlusskriterium 7: 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 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. **Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:** - Ausschlusskriterium 1: Patient hat innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten. Vor Einführung des Amendments 2 (18.08.2017) waren Patienten, die innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten hatten, nicht zur Teilnahme geeignet.		**Dialyse:** - Wird fortgeführt **Erlaubte Medikation:** - Eisensubstitution - Statine - Phosphatbinder - Pflanzliche Medizin - Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung waren zugelassen bzw. erwünscht

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	ESA-Vorbehandlung: - 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.		
	Verabreichung: - TIW, po **Äquivalenzdosis:** - Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.): o 70 mg (< 5.000 IE/Wo. Epoetin) o 100 mg (5.000 – 8.000 IE/Wo. Epoetin) o 150 mg (8.000 – 16.000 IE/Wo. Epoetin) o 200 mg (> 16.000 IE/Wo. Epoetin) **Maximaldosis:** - 3,0 mg/kg pro Dosis oder 400 mg Gesamtdosis **Dosisanpassungen:** - 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 Anhang 4G-293) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - ESA - Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)	**Verabreichung:** - TIW, iv **Äquivalenzdosis:** - Gleiche Dosis Epoetin alfa entsprechend der Screening-Visite 1 (Epoetin vorbehandelt) - 200 IE Epoetin alfa/Wo. pro vorangehender Darbepoetin alfa Dosis in µg/Wo. (Darbepoetin alfa vorbehandelt) - 70 – 80 IE Epoetin alfa/Wo. pro vorangehender Epoetin beta pegol Dosis in µg/Monat (Epoetin beta pegol vorbehandelt) **Maximaldosis:** - Gemäß länderspezifischer FI oder PI oder lokaler Standardversorgung **Dosisanpassungen:** - Hb-Zielwertbereich 10 – 11 g/dl - Gemäß länderspezifischer FI oder PI oder lokaler Standardversorgung **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)	

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td rowspan="2">PYRENEES
(1517-CL-0613)
NCT02278341</td><td colspan="2">Dialysevorbehandlung:
- Einschlusskriterium 3: Patient befindet sich in einer HD-, HDF oder PD-Behandlung mit dem gleichen Dialysemodus für ≥ 4 Mo. vor der Randomisierung.
Eisenvorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 1: Patient hat innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten
ESA-Vorbehandlung:
- 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. ([max - min]/max ≤ 0,3) während 4 Wo. vor der Randomisierung. Patienten, die Epoetin beta pegol einnehmen, werden nicht eingeschlossen.</td><td rowspan="2">Dialyse:
- Wird fortgeführt
Erlaubte Medikation:
- Eisensubstitution
- Statine
- Phosphatbinder und andere mehrwertige kationenhaltige Arzneimittel und Substitution von Mineralien
- Blutdrucksenkende und lipidsenkende Medikamente
- Pflanzliche Medizin</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Äquivalenzdosis:
- Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.):
o 100 mg (< 8.000 IE/Wo. Epoetin)
o 150 mg (8.000 – 16.000 IE/Wo. Epoetin)
o 200 mg (> 16.000 IE/Wo. Epoetin)
Maximaldosis:
- 3,0 mg/kg pro Dosis oder 400 mg Gesamtdosis
Dosisanpassungen:
- Hb-Zielwertbereich: 10 – 12 g/dl
- Ab Wo. 4, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo., auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-294)
o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg</td><td>Verabreichung:
- Wöchentl. oder alle 2 Wo., iv oder sc
Äquivalenzdosis:
- Bestehende Epoetin alfa-Behandlung fortsetzen (1 – 3 ×/Wo. oder 1 × alle 2 Wo.) mit ungefähr der gleichen durchschnittlichen wöchentlichen Epoetin-Dosis
- Bestehende Darbepoetin alfa-Behandlung fortsetzen (1 × alle 2 oder 4 Wo.) mit ungefähr der gleichen durchschnittlichen wöchentlichen Darbepoetin-alfa-Dosis
Maximaldosis:
- 8.000 IE Epoetin alfa bzw. 100 µg Darbepoetin alfa
Dosisanpassungen:
- Hb-Zielwertbereich: 10 – 12 g/dl
- Gemäß FI</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td></td><td>Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- ESA
- Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)</td><td>Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">FGCL-4592-806
NCT02652806</td><td colspan="2">Dialysevorbehandlung:
- Einschlusskriterium 3; Patient mit ESRD befindet sich in einer HD- oder PD-Behandlung für ≥ 16 Wo. vor T. 1 der Studie.
Eisenvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 19: Patient erhält iv Eisensubstitution und/oder eine Injektion während des Screenings oder ist nicht gewillt die iv Eisensubstitution abzusetzen.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Ausschlusskriterium 18: Patient hatte eine Transfusion oder geplante Transfusion innerhalb von 12 Wo. vor der Einnahme des Studienmedikaments an T. 1, die voraussichtlich erforderlich ist.
ESA-Vorbehandlung:
- Einschlusskriterium 4: Patient erhält eine stabile iv oder sc Epoetin alfa-Dosis (mittlere Dosis ≤ 15.000 IE/Wo.) für ≥ 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 mind. 6 Wo. vor dem 1. T. regelmäßig verabreicht worden sein.</td><td rowspan="2">Dialyse:
- Wird fortgeführt
Erlaubte Medikation:
- po Eisensubstitution
- Statine
- Phosphatbinder
- Blutdrucksenkende Medikamente
- Pflanzliche Medizin
Nicht-erlaubte Medikation:
- iv Eisensubstitution</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Initial- bzw. Äquivalenzdosis:
- Dosis nach KG:
o 100 mg (≥ 45,0 – 60,0 kg)
o 120 mg (≥ 60,0 – 100,0 kg)
Maximaldosis:
- 2,5 mg/kg bzw. 250 mg</td><td>Verabreichung:
- iv oder sc
Äquivalenzdosis:
- Dosis von Epoetin alfa wird ca. gemäß der Dosierung vor Studienbeginn fortgesetzt
Maximaldosis:
- Gemäß FI</td></tr>
</table>

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	Dosisanpassungen: - 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 (Tabelle Anhang 4G-295) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 mg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - iv Eisensubstitution - ESA - Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)	**Dosisanpassungen:** - Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl - Ab Wo. 5, alle 4 Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten 4 Wo. - Gemäß lokaler klinischer Erfahrung und FI **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion - iv Eisensubstitution - Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)	
1517-CL-0307 NCT02952092	**Dialysevorbehandlung:** - Einschlusskriterium 2: Patient mit einer diagnostizierten CKD und einer stabilen HD (3 × wöchentlich) für ≥ 12 Wo. vor dem Pre-Screening und während des Behandlungszeitraums. **Eisenvorbehandlung:** - Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert. **Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:** - Ausschlusskriterium 13: Patient hat innerhalb von 4 Wo. vor dem Pre-Screening eine Erythrozytentransfusion oder einen chirurgischen Eingriff, der eine Anämie fördert (mit Ausnahme von Shunt-Rekonstruktionen für den vaskulären Zugang), und eine ophthalmologische Operation erhalten. **ESA-Vorbehandlung:** - 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 ≥ 8 Wo. vor dem Pre-Screening erhalten haben.		**Dialyse:** - Wird fortgeführt **Erlaubte Medikation:** - Eisensubstitution - Statine - Phosphatbinder **Nicht-erlaubte Medikation:** - Erythrozytentransfusion (außer als Rescue-Therapie) - iv Eisensubstitution

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	Verabreichung: - TIW, po **Äquivalenzdosis:** - Dosis gemäß ESA-Vorbehandlung (äq.): o 70 mg (< 4.500 IE/Wo. Epoetin) o 100 mg (≥ 4.500 IE/Wo. Epoetin) **Maximaldosis:** - 3,0 mg/kg bzw. 300 mg **Dosisanpassungen:** - 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 Anhang 4G-296) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200, 250, 300 mg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion	**Verabreichung:** - TIW, iv **Äquivalenzdosis:** - Dosis von Darbepoetin alfa gemäß ESA-Vorbehandlung (Tabelle Anhang 4G-296) o 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 µg **Maximaldosis:** - 180 µg **Dosisanpassungen:** - Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl - Dosisschritte: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 µg **Rescue-Therapie:** - Erythrozytentransfusion	
1517-CL-0304 NCT01888445	**Dialysevorbehandlung:** - Einschlusskriterium 2: Patient mit CKD, der 3 × wöchentlich eine SD für ≥ 12 Wo. vor 1. Registrierung erhalten hat und für den eine 3 × wöchentlich HD während der Studie geplant ist. **Eisenvorbehandlung:** - Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert. **Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:** - Ausschlusskriterium 13: Patient erhielt eine Bluttransfusion und/oder eine Operation (außer einer Shunt-Rekonstruktion zur Blutgewinnung) innerhalb von 12 Wo. vor 1. Registrierung.		**Dialyse:** - Wird fortgeführt **Erlaubte Medikation:** - Iv Eisensubstitution - Statine **Nicht-erlaubte Medikation:** - Erythrozytentransfusion (außer als Rescue-Therapie)

Studie	Roxadustat	ESA	Begleitbehandlung
	ESA-Vorbehandlung: - 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. bei vorherigem rHuEPO)		
	Verabreichung: - TIW, po **Initial- bzw. Äquivalenzdosis:** - 50, 70, 100 mg je nach Randomisierung **Maximaldosis:** - 200 mg Gesamtdosis **Dosisanpassungen:** - 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 Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-297) o Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200 mg **Rescue-Therapie:** - Maßnahmen entsprechend dem Ermessen des Prüfers - Therapeutische Phlebotomie (Notfallmaßnahme)	**Verabreichung:** - Wöchentl., iv **Initial- bzw. Äquivalenzdosis:** - 20 µg Darbepoetin alfa **Maximaldosis:** - 60 µg **Dosisanpassungen:** - 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 Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-297) o Dosisschritte: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 µg **Rescue-Therapie:** - k. A.	
ChiCTR 2000035054	**Dialysevorbehandlung:** - Einschlusskriterium 2: PD-Patienten, bei denen eine CKD mit renaler Anämie diagnostiziert wurde (gemäß dem chinesischen Expertenkonsens zur Diagnose und Behandlung der renalen Anämie: auf Meereshöhe gelegen, Alter ≥ 15 J., Männer: Hämoglobin < 13,0 g/dl, Nicht schwangere Frauen: Hämoglobin < 12,0 g/dl, und die die diagnostischen Kriterien einer CKD mit renaler Anämie erfüllen).		**Dialyse:** - Wird als PD fortgeführt **Erlaubte Medikation:** - po Eisensubstitution

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Roxadustat</th><th>ESA</th><th>Begleitbehandlung</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Eisenvorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Eisenvorbehandlung definiert.
Erythrozytentransfusionsvorbehandlung:
- Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien wurden keine Regeln zur Erythro¬zyten¬transfusionsvorbehandlung definiert.
ESA-Vorbehandlung:
- Einschlusskriterium 4: Patienten, die von ESA auf Roxadustat umsteigen, müssen 7 Tage ESA abgesetzt haben. Patienten, die in den ESA-Arm (Epoetin alfa) randomisiert werden, setzen die zuvor angewendete Dosis fort.</td><td rowspan="2">- Phosphatbinder (außer 1 h vor/nach Roxadustat-Gabe)
- Vor dem Screening angewendete TCM für Anämie mit unveränderter Dosis, Einnahmeschema und Marke
Nicht-erlaubte Medikation:
- iv Eisensubstitution (außer als Rescue-Therapie)
- Nach dem Screening neu initiierte TCM für Anämie</td></tr>
<tr><td>Verabreichung:
- TIW, po
Initial- bzw. Äquivalenzdosis:
- Dosis nach KG:
o 100 mg (≥ 45,0 –< 60,0 kg)
o 120 mg (≥ 60,0 – 100,0 kg)
Maximaldosis:
- k. A.[a]
Dosisanpassungen:
- Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl
- Studienpublikation verweist auf Vorgehen analog der Studie FGCL-4592-806 (s. o.).
Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- iv Eisensubstitution</td><td>Verabreichung:
- iv oder sc
Äquivalenzdosis:
- Dosis von Epoetin alfa wird ca. gemäß der Dosierung vor Studienbeginn fortgesetzt
Maximaldosis:
- k. A.[a]
Dosisanpassungen:
- Hb-Zielwertbereich: 10,0 – 12,0 g/dl
- Studienpublikation verweist auf Vorgehen analog der Studie FGCL-4592-806 (s. o.)
Rescue-Therapie:
- Erythrozytentransfusion
- iv Eisensubstitution</td></tr>
<tr><td colspan="4">a: Für die Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich die Publikation von Hou et al. 2021 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. Die geforderten Informationen waren der Publikation nicht zu entnehmen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</td></tr>
</table>

Nicht dialysepflichtige (NDD) CKD-Patienten

Tabelle Anhang 4G-4: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie DOLOMITES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 323)**	 **ESA[a]** **(n = 293)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	178 (55,1)	164 (56,0)
Männlich	145 (44,9)	129 (44,0)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	66,8 (13,6)	65,7 (14,4)
Median [Min; Max]	69,0 [19; 91]	69 [22; 91]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	127 (39,3)	110 (37,5)
65 – 74	83 (25,7)	85 (29,0)
≥ 75	113 (35,0)	98 (33,4)
Abstammung, n (%)		
Weiß	306 (94,7)	281 (95,8)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	8 (2,5)	2 (0,7)
Asiatisch	9 (2,8)	10 (3,4)
Größe (cm)		
n	322	293
MW (SD)	166,0 (10,5)	165,2 (9,7)
Median [Min; Max]	166,0 [110; 198]	165,0 [140; 195]
Körpergewicht (kg)		
n	323	293
MW (SD)	76,90 (16,33)	78,4 (17,68)
Median [Min; Max]	75,50 [45; 133]	75,80 [45; 141]
BMI (kg/m^2)		
n	322	293
MW (SD)	28,0 (5,8)	28,7 (6,1)
Median [Min; Max]	27,1 [17; 52]	27,9 [18; 48]
Region, n (%)		
Europa	323 (100,0)	293 (100,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 323)**	 **ESA[a]** **(n = 293)**
Land, n (%)		
Österreich	1 (0,3)	2 (0,7)
Weißrussland	10 (3,1)	7 (2,4)
Bulgarien	8 (2,5)	11 (3,8)
Kroatien	33 (10,2)	40 (13,7)
Tschechische Republik	21 (6,5)	12 (4,1)
Finnland	1 (0,3)	2 (0,7)
Frankreich	6 (1,9)	12 (4,1)
Georgien (Republik)	11 (3,4)	8 (2,7)
Deutschland	20 (6,2)	17 (5,8)
Ungarn	14(4,3)	18 (6,1)
Irland	5 (1,5)	3 (1,0)
Israel	1 (0,3)	2 (0,1)
Lettland	3 (0,9)	1 (0,3)
Mazedonien	4 (1,2)	8 (2,7)
Montenegro	2 (0,6)	2 (0,7)
Niederlande	1 (0,3)	0
Polen	19 (5,9)	11 (3,8)
Portugal	8 (2,5)	9 (3,1)
Rumänien	11 (3,4)	5 (1,7)
Russische Föderation	23 (7,1)	25 (8,5)
Serbien	25 (7,7)	23 (7,8)
Slowakei	15 (4,6)	11 (3,8)
Slowenien	9 (2,8)	6 (2,0)
Spanien	19 (5,9)	14 (4,8)
Ukraine	16 (5,0)	20 (6,8)
Vereinigtes Königreich	37 (11,5)	24 (8,2)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	91 (28,2)	89 (30,4)
Gruppe 2	232 (71,8)	204 (69,6)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	209 (64,7)	177 (60,4)
> ULN	111 (34,4)	116 (39,6)
Fehlend	3 (0,9)	0

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 323)**	 **ESA[a]** **(n = 293)**
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	22 (6,8)	17 (5,8)
Nein	301 (93,2)	276 (94,2)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	9 (40,9)	7 (41,2)
Darbepoetin alfa	8 (36,4)	9 (52,9)
Epoetin beta pegol	2 (9,1)	1 (5,9)
Fehlend	3 (13,6)	0
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	1 (0,3)	3 (1,0)
5.000 – < 8.000	1 (0,3)	1 (0,3)
8.000 – 16.000	2 (0,6)	0
> 16.000	5 (1,5)	2 (0,7)
Fehlend	0	1 (0,3)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	4 (1,2)	3 (1,0)
25 – < 40	1 (0,3)	1 (0,3)
40 – 80	1 (0,3)	1 (0,3)
> 80	1 (0,3)	2 (0,7)
Fehlend	1 (0,3)	2 (0,7)
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
< 80	0	0
80 – < 120	1 (0,3)	0
120 – 200	0	0
> 200	1 (0,3)	1 (0,3)
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	144 (44,6)	142 (48,5)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	179 (55,4)	151 (51,5)
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	152 (47,1)	142 (48,5)
Nein	171 (52,9)	151 (51,5)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 323)**	**ESA[a] (n = 293)**
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
< 10	57 (17,6)	37 (12,6)
≥ 10	266 (82,4)	256 (87,4)
Dialysestatus, n (%)		
NDD	323 (100,0)	293 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
Fehlend	323 (100,0)	293 (100,0)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	150 (46,4)	137 (46,8)
Nein	173 (53,6)	156 (53,2)
Behandlungsdauer (T.)[d]		
n	323	293
MW (SD)	401 (201,7)	375 (181,1)
Median [Min; Max]	352,0 [3; 733]	337,0 [1; 723]

a: Darbepoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-5: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0310 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 1517-CL-0310 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 132)**	**ESA[a] (n = 131)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	49 (37,1)	56 (42,7)
Männlich	83 (62,9)	75 (57,3)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	68,9 (11,5)	70,9 (10,2)
Median [Min; Max]	70,5 [25;92]	72 [42; 90]

Studie 1517-CL-0310 Patientencharakteristikum Kategorie / Einheit	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population**	
	Roxadustat (n = 132)	**ESA[a] (n = 131)**
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	36 (27,3)	35 (26,7)
65 – 74	50 (37,9)	41 (31,3)
≥ 75	46 (34,8)	55 (42,0)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	132 (100,0)	131 (100,0)
Größe (cm)		
n	132	131
MW (SD)	159,1 (8,90)	159,4 (9,0)
Median [Min; Max]	159,2 [142;183]	158,9 [139; 180]
Körpergewicht (kg)		
n	132	131
MW (SD)	60,1 (13,27)	61,2 (11,36)
Median [Min; Max]	59,6 [34; 109]	60,4 [37; 96]
BMI (kg/m^2)		
n	132	131
MW (SD)	23,7 (4,55)	24,0 (3,62)
Median [Min; Max]	22,8 [16; 39]	23,5 [16; 35]
Region, n (%)		
Rest der Welt	132 (100,0)	131 (100,0)
Land, n (%)		
Japan	132 (100,0)	131 (100,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	130 (98,5)	130 (99,2)
Gruppe 2	2 (1,5)	1 (0,8)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	117 (88,6)	115 (87,8)
> ULN	14 (10,6)	16 (12,2)
Fehlend	1 (0,8)	0
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	132 (100,0)	131 (100,0)
Nein	0	0

Studie 1517-CL-0310 Patientencharakteristikum Kategorie / Einheit	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population**	
	Roxadustat (n = 132)	**ESA[a] (n = 131)**
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	3 (2,3)	5 (3,8)
Darbepoetin alfa	128 (97,0)	126 (96,2)
Epoetin beta pegol	1 (0,8)	0
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	3 (2,3)	4 (3,1)
5.000 – < 8.000	0	1 (0,8)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	93 (70,5)	104 (79,4)
25 – < 40	17 (12,9)	16 (12,2)
40 – 80	10 (7,6)	5 (3,8)
> 80	2 (1,5)	1 (0,8)
Fehlend	6 (4,5)	0
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
120 – 200	1 (0,8)	0
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	62 (47,0)	65 (49,6)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	69 (52,3)	66 (50,4)
Fehlend	1 (0,8)	0
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	40 (30,3)	39 (29,8)
Nein	92 (69,7)	92 (70,2)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
< 10	17 (12,9)	12 (9,2)
≥ 10	114 (86,4)	119 (90,8)
Fehlend	1 (0,8)	0
Dialysestatus, n (%)		
NDD	132 (100,0)	131 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
Fehlend	132 (100,0)	131 (100,0)

Studie 1517-CL-0310 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 132)**	 **ESA[a]** **(n = 131)**
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	69 (52,3)	68 (51,9)
Nein	63 (47,7)	63 (48,1)
Behandlungsdauer (T.)[d]		
n	131	131
MW (SD)	146,7 (44,64)	145,8 (29,98)
Median [Min; Max]	167,0 [3; 171]	155 [15; 157]

a: Darbepoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Dialysepflichtige (DD)-Patienten

Tabelle Anhang 4G-6: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie HIMALAYAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 522)**	 **ESA[a]** **(n = 521)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	213 (40,8)	214 (41,1)
Männlich	309 (59,2)	307 (58,9)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	53,8 (14,7)	54,3 (14,5)
Median [Min; Max]	55,0 [19; 87]	56,0 [18; 92]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	381 (73,0)	391 (75,0)
65 – 74	100 (19,2)	94 (18,0)
≥ 75	41 (7,9)	36 (6,9)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 522)**	 **ESA[a]** **(n = 521)**
Abstammung, n (%)		
Weiß	415 (79,5)	400 (76,8)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	44 (8,4)	50 (9,6)
Asiatisch	43 (8,2)	51 (9,8)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	4 (0,8)
Andere	19 (3,6)	16 (3,1)
Größe (cm)		
n	521	521
MW (SD)	168,4 (9,5)	168,3 (9,8)
Median [Min; Max]	168,0 [142; 200]	168,0 [120; 198]
Körpergewicht (kg)		
n	522	521
MW (SD)	76,0 (18,50)	76,70 (19,09)
Median [Min; Max]	73,20 [39,0; 154,0]	74 [39,0; 160,0]
BMI (kg/m^2)		
n	521	521
MW (SD)	26,7 (5,83)	27 (6,03)
Median [Min; Max]	25,7 [16; 48]	26,1 [15; 57]
Region, n (%)		
Europa	305 (58,4)	307 (58,9)
USA	127 (24,3)	125 (24,0)
Rest der Welt	90 (17,2)	89 (17,1)
Land, n (%)		
Argentinien	31 (5,9)	22 (4,2)
Weißrussland	0	3 (0,6)
Brasilien	14 (2,7)	16 (3,1)
Bulgarien	44 (8,4)	52 (10,0)
Chile	3 (0,6)	3 (0,6)
Kolumbien	0	1 (0,2)
Korea	16 (3,1)	18 (3,5)
Lettland	2 (0,4)	4(0,8)
Malaysia	11 (2,1)	12 (2,3)
Mexiko	2 (0,4)	2 (0,4)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 522)**	 **ESA[a]** **(n = 521)**
Peru	3 (0,6)	3 (0,6)
Polen	6 (1,1)	3 (0,6)
Rumänien	13 (2,5)	8 (1,5)
Russische Föderation	171 (32,8)	169 (32,4)
Taiwan	1 (0,2)	4 (0,8)
Thailand	7 (1,3)	4 (0,8)
Ukraine	71 (13,6)	72 (13,8)
Vereinigte Staaten von Amerika	127 (24,3)	125 (24,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	10 (1,9)	9 (1,7)
Gruppe 2	512 (98,1)	512 (98,3)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	289 (55,4)	289 (55,5)
> ULN	228 (43,7)	226 (43,4)
Fehlend	5 (1,0)	6 (1,2)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	87 (16,7)	91 (17,5)
Nein	435 (83,3)	430 (82,5)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	44 (8,4)	41 (7,9)
Darbepoetin alfa	25 (4,8)	20 (3,8)
Epoetin beta pegol	17 (3,3)	29 (5,6)
Andere	1 (0,2)	1 (0,2)
Fehlend	435 (83,3)	430 (82,5)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	8 (1,5)	5 (1,0)
5.000 – < 8.000	5 (1,0)	6 (1,2)
8.000 – 16.000	4 (0,8)	4 (0,8)
> 16.000	4 (0,8)	5 (1,0)
Fehlend	23 (4,4)	21 (4,0)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 522)**	 **ESA[a]** **(n = 521)**
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	5 (1,0)	6 (1,2)
25 – < 40	2 (0,4)	2 (0,4)
40 – 80	9 (1,7)	5 (1,0)
> 80	2 (0,4)	1 (0,2)
Fehlend	7 (1,3)	6 (1,2)
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
< 80	2 (0,4)	5 (1,0)
80 – < 120	6 (1,1)	9 (1,7)
120 – 200	1 (0,2)	6 (1,2)
> 200	1 (0,2)	1 (0,2)
Fehlend	7 (1,3)	8 (1,5)
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	116 (22,2)	115 (22,1)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	406 (77,8)	406 (77,9)
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	219 (42,0)	224 (43,0)
Nein	303 (58,0)	297 (57,0)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
Fehlend	522 (100,0)	521 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
IDD	522 (100,0)	521 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
HD	469 (89,8)	462 (88,7)
PD	53 (10,2)	58 (11,1)
Fehlend	0	1 (0,2)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	206 (39,5)	206 (39,5)
Nein	316 (60,5)	315 (60,5)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 522)**	**ESA[a] (n = 521)**
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	522	517
MW (SD)	623,2 (413,5)	672,3 (433,1)
Median [min; max]	591,0 [3; 1.595]	670 [1; 1.588]

a: Epoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als IDD, wenn diese innerhalb von 4 Mo. vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie ROCKIES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 1.051)**	**ESA[a] (n = 1.055)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	426 (40,5)	429 (40,7)
Männlich	625 (59,5)	626 (59,3)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	53,5 (15,3)	54,5 (15,0)
Median [Min; Max]	55,0 [18; 93]	56,0 [20; 94]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	798 (75,9)	783 (74,2)
65 – 74	174 (16,6)	177 (16,8)
≥ 75	79 (7,5)	95 (9,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 1.051)**	**ESA[a] (n = 1.055)**
Abstammung, n (%)		
Weiß	597 (56,8)	598 (56,7)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	148 (14,1)	158 (15,0)
Asiatisch	208 (19,8)	198 (18,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikinsulaner	5 (0,5)	3 (0,3)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	50 (4,8)	62 (5,9)
Andere	43 (4,1)	36 (3,4)
Größe (cm)		
n	1.050	1.052
MW (SD)	166,3 (9,9)	166,8 (10,1)
Median [Min; Max]	166,0 [140; 201]	166,0 [134; 210]
Körpergewicht (kg)		
n	1.051	1.055
MW (SD)	75,1 (21,20)	75,1 (20,43)
Median [Min; Max]	71,00 [45,0; 159,0]	72,00 [45,0; 156,0]
BMI (kg/m^2)		
n	1.050	1.052
MW (SD)	27,0 (6,8)	26,9 (6,4)
Median [Min; Max]	25,5 [16; 65]	25,9 [15; 57]
Region, n (%)		
Europa	345 (32,8)	343 (32,5)
USA	385 (36,6)	391 (37,1)
Rest der Welt	321 (30,5)	321 (30,4)
Land, n (%)		
Australien	17 (1,6)	17 (1,6)
Bulgarien	69 (6,6)	70 (6,6)
Kanada	27 (2,6)	28 (2,7)
Tschechien	13 (1,2)	13 (1,2)
Ungarn	32 (3,0)	31 (2,9)
Indien	43 (4,1)	43 (4,1)
Mexiko	54 (5,1)	55 (5,2)
Peru	38 (3,6)	38 (3,6)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 1.051)**	**ESA[a] (n = 1.055)**
Philippinen	43 (4,1)	42 (4,0)
Polen	25 (2,4)	24 (2,3)
Russland	46 (4,4)	45 (4,3)
Slowakei	16 (1,5)	16 (1,5)
Spanien	20 (1,9)	19 (1,8)
Schweden	4 (0,4)	5 (0,5)
Thailand	23 (2,2)	22 (2,1)
Ukraine	120 (11,4)	120 (11,4)
USA	385 (36,6)	391 (37,1)
Vietnam	76 (7,2)	76 (7,2)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	603 (57,4)	620 (58,8)
Gruppe 2	448 (42,6)	435 (41,2)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	422 (40,2)	429 (40,7)
> ULN	306 (29,1)	321 (30,4)
Fehlend	323 (30,7)	305 (28,9)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	908 (86,4)	915 (86,7)
Nein	143 (13,6)	140 (13,3)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	774 (73,6)	775 (73,5)
Darbepoetin alfa	77 (7,3)	95 (9,0)
Epoetin beta pegol	57 (5,4)	45 (4,3)
Fehlend	143 (13,6)	140 (13,3)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	342 (32,5)	344 (32,6)
5.000 – < 8.000	179 (17,0)	169 (16,5)
8.000 – 16.000	194 (18,5)	203 (19,2)
> 16.000	59 (5,6)	59 (5,6)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 1.051)**	**ESA[a] (n = 1.055)**
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	35 (3,3)	49 (4,6)
25 – < 40	21 (2,0)	17 (1,6)
40 – 80	19 (1,8)	23 (2,2)
> 80	2 (0,2)	6 (0,6)
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
> 200	57 (5,4)	45 (4,3)
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	121 (11,5)	128 (12,1)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	929 (88,4)	927 (87,9)
Fehlend	1 (0,1)	0
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	305 (29,0)	304 (28,8)
Nein	746 (71,0)	751 (71,2)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
< 10	0	0
≥ 10	0	0
Fehlend	1.051 (100,0)	1.055 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	852 (81,1)	841 (79,7)
IDD	198 (18,8)	213 (20,2)
Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)
Dialysetyp, n (%)		
HD	938 (89,2)	938 (88,9)
PD	111 (10,6)	117 (11,1)
Fehlend	2 (0,2)	0
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	459 (43,7)	454 (43,0)
Nein	592 (56,3)	601 (57,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 1.051)**	**ESA[a] (n = 1.055)**
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	1.048	1.053
MW (SD)	627,4 (407,5)	705,1 (386,2)
Median [Min; Max]	640,5 [3; 1.370]	784 [3; 1.368]

a: Epoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als inzident, wenn diese innerhalb von 4 Mo. vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie SIERRAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 370)**	**ESA[a] (n = 371)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	183 (49,5)	156 (42,0)
Männlich	187 (50,5)	215 (58,0)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	57,6 (13,6)	58,4 (13,3)
Median [Min; Max]	58,0 [22; 92]	59,0 [23; 88]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	253 (68,4)	246 (66,3)
65 – 74	80 (21,6)	77 (20,8)
≥ 75	37 (10,0)	48 (12,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	165 (44,6)	184 (49,6)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	158 (42,7)	156 (42,0)
Asiatisch	21 (5,7)	15 (4,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikinsulaner	1 (0,3)	3 (0,8)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	10 (2,7)	7 (1,9)
Andere	15 (4,1)	6 (1,6)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat** **(n = 370)**	 **ESA[a]** **(n = 371)**
Größe (cm)		
n	370	371
MW (SD)	166,9 (11,0)	168,4 (10,8)
Median [Min; Max]	167,0 [128; 211]	168,0 [136; 198]
Körpergewicht (kg)		
n	370	371
MW (SD)	84,3 (22,3)	86,6 (22,95)
Median [Min; Max]	80,5 [45; 154]	83,40 [45; 159]
BMI (kg/m^2)		
n	370	371
MW (SD)	30,2 (7,4)	30,5 (7,5)
Median [Min; Max]	28,6 [16; 58]	29,1 [17; 61]
Region, n (%)		
USA	370 (100,0)	371 (100,0)
Land, n (%)		
USA	370 (100,0)	371 (100,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	247 (66,8)	260 (70,1)
Gruppe 2	123 (33,2)	111 (29,9)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	178 (48,5)	192 (52,0)
> ULN	189 (51,5)	177 (48,0)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	370 (100,0)	370 (99,7)
Nein	0	1 (0,3)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	290 (78,4)	293 (79,0)
Darbepoetin alfa	66 (17,8)	69 (18,6)
Epoetin beta pegol	14 (3,8)	8 (2,2)
Fehlend	0	1 (0,3)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 370)**	**ESA[a] (n = 371)**
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	127 (34,3)	102 (27,5)
5.000 – < 8.000	51 (13,8)	57 (15,4)
8.000 – 16.000	71 (19,2)	88 (23,7)
> 16.000	38 (10,3)	41 (11,1)
Fehlend	3 (0,8)	5 (1,3)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	22 (5,9)	29 (7,8)
25 – < 40	19 (5,1)	17 (4,6)
40 – 80	20 (5,4)	23 (6,2)
> 80	5 (1,4)	0
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
< 80	5 (1,4)	2 (0,5)
80 – < 120	4 (1,1)	1 (0,3)
120 – 200	3 (0,8)	4 (1,1)
> 200	2 (0,5)	1 (0,3)
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	10 (2,7)	8 (2,2)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	360 (97,3)	363 (97,8)
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	229 (61,9)	210 (56,6)
Nein	141 (38,1)	161 (43,4)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
Fehlend	370 (100,0)	371 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	334 (90,3)	336 (90,6)
IDD	36 (9,7)	35 (9,4)
Dialysetyp, n (%)		
HD	354 (95,7)	354 (95,4)
PD	16 (4,3)	17 (4,6)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 370)**	**ESA[a] (n = 371)**
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	250 (67,6)	255 (68,7)
Nein	120 (32,4)	116 (31,3)
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	370	370
MW (SD)	616,5 (417,6)	749,5 (401,7)
Median [Min; Max]	581,0 [1; 1286]	877,0 [5; 1263]

a: Epoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als inzident, wenn diese innerhalb von 4 Mo. vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie PYRENEES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 415)**	**ESA[a] (n = 421)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	169 (40,7)	185 (43,9)
Männlich	246 (59,3)	236 (56,1)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	61,0 (13,8)	61,8 (13,4)
Median [Min; Max]	63,0 [24; 91]	63,0 [27; 91]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	222 (53,5)	230 (54,6)
65 – 74	115 (27,7)	115 (27,3)
≥ 75	78 (18,8)	76 (18,1)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 415)**	**ESA[a] (n = 421)**
Abstammung, n (%)		
Weiß	405 (97,6)	408 (96,9)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	6 (1,4)	6 (1,4)
Asiatisch	2 (0,5)	3 (0,7)
Andere	2 (0,5)	4 (1,0)
Größe (cm)		
n	413	419
MW (SD)	168,3 (8,8)	168,1 (9,1)
Median [Min; Max]	168,0 [144; 190]	168 [147; 198]
Körpergewicht (kg)		
n	414	420
MW (SD)	76,3 (15,88)	76,2 (17,25)
Median [Min; Max]	75,00 [46; 144]	74,1 [45; 155]
BMI (kg/m^2)		
n	413	419
MW (SD)	26,9 (4,9)	27 (5,6)
Median [Min; Max]	26,2 [16; 46]	26,1 [16; 53]
Region, n (%)		
Europa	415 (100,0)	421 (100,0)
Land, n (%)		
Belgien	11 (2,7)	20 (4,8)
Bulgarien	69 (16,6)	87 (20,7)
Kroatien	28 (6,7)	31 (7,4)
Tschechische Republik	10 (2,4)	6 (1,4)
Frankreich	5 (1,2)	7 (1,7)
Georgien (Republik)	2 (0,5)	4 (1,0)
Deutschland	16 (3,9)	19 (4,5)
Ungarn	63 (15,2)	73 (17,3)
Italien	19 (4,6)	21 (5,0)
Polen	18 (4,3)	11 (2,6)
Portugal	11 (2,7)	6 (1,4)
Rumänien	20 (4,8)	20 (4,8)
Russische Föderation	52 (12,5)	46 (10,9)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 415)**	**ESA[a] (n = 421)**
Serbien	51 (12,3)	35 (8,3)
Slowakei	15 (3,6)	17 (4,0)
Spanien	17 (4,1)	12 (2,9)
Vereinigtes Königreich	8 (1,9)	6 (1,4)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	362 (87,2)	365 (86,7)
Gruppe 2	53 (12,8)	56 (13,3)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	205 (49,4)	222 (52,7)
> ULN	205 (49,4)	194 (46,1)
Fehlend	5 (1,2)	5 (1,2)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	415 (100,0)	421 (100,0)
Nein	0	0
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	257 (61,9)	258 (61,3)
Darbepoetin alfa	158 (38,1)	163 (38,7)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	129 (31,1)	104 (24,7)
5.000 – < 8.000	69 (16,6)	77 (18,3)
8.000 – 16.000	56 (13,5)	73 (17,3)
> 16.000	3 (0,7)	4 (1,0)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	86 (20,7)	80 (19,0)
25 – < 40	40 (9,6)	53 (12,6)
40 – 80	21 (5,1)	20 (4,8)
> 80	11 (2,7)	10 (2,4)
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	65 (15,7)	56 (13,3)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	349 (84,1)	364 (86,5)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,2)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 415)**	**ESA[a] (n = 421)**
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	170 (41,0)	201 (47,7)
Nein	245 (59,0)	220 (52,3)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
Fehlend	415 (100,0)	421 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	415 (100,0)	421 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
HD	380 (91,6)	406 (96,4)
PD	35 (8,4)	15 (3,6)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	105 (25,3)	133 (31,6)
Nein	310 (74,7)	288 (68,4)
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	414	420
MW (SD)	562,1 (234,2)	625,9 (191,5)
Median [Min; Max]	726,0 [1; 733]	722,0 [1; 731]

a: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als stabil, wenn diese > 4 Monate vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie FGCL-4592-806 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie FGCL-4592-806 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 204)**	**ESA[a] (n = 101)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	78 (38,2)	42 (41,6)
Männlich	126 (61,8)	59 (58,4)

Studie FGCL-4592-806 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 204)**	**ESA[a] (n = 101)**
Alter (Jahre)		
MW (SD)	47,6 (11,7	51,0 (11,7)
Median [Min; Max]	47,0 [21; 72]	54,0 [25; 74]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	189 (92,6)	92 (91,1)
65 – 74	15 (7,4)	9 (8,9)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	204 (100,0)	101 (100,0)
Größe (cm)		
n	204	101
MW (SD)	166,8 (8,19)	165,4 (7,52)
Median [Min; Max]	168,0 [146; 196]	165,0 [151; 182]
Körpergewicht (kg)		
n	204	101
MW (SD)	62,80 (11,80)	61,70 (10,01)
Median [Min; Max]	61,6 [44,5; 99,5]	60,4 [45,3; 94,0]
BMI (kg/m^2)		
n	204	101
MW (SD)	22,5 (3,35)	22,5 (3,00)
Median [Min; Max]	22,0 [17; 35]	22,0 [16; 32]
Region, n (%)		
Rest der Welt	204 (100,0)	101 (100,0)
Land, n (%)		
China	204 (100,0)	101 (100,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	148 (72,5)	71 (70,3)
Gruppe 2	56 (27,5)	29 (28,7)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	159 (77,9)	80 (79,2)
> ULN	45 (22,1)	20 (19,8)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	204 (100,0)	101 (100,0)
Nein	0	0

Studie FGCL-4592-806 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 204)**	**ESA[a] (n = 101)**
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	204 (100,0)	101 (100,0)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	51 (25,0)	24 (23,8)
5.000 – < 8.000	17 (8,3)	6 (5,9)
8.000 – 16.000	104 (51,0)	56 (55,4)
> 16.000	31 (15,2)	15 (14,9)
Fehlend	1 (0,5)	0
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	60 (29,4)	33 (32,7)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	143 (70,1)	67 (66,3)
Fehlend	1 (0,5)	1 (1,0)
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	61 (29,9)	39 (38,6)
Nein	143 (70,1)	62 (61,4)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
Fehlend	204 (100,0)	101 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	204 (100,0)	101 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
HD	128 (89,2)	90 (89,1)
PD	22 (10,8)	11 (10,9)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	33 (16,2)	18 (17,8)
Nein	171 (83,8)	83 (82,2)
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	204	100
MW (SD)	245,8 (122,2)	171,7 (28,6)
Median [Min; Max]	260,5 [4; 368]	178,0 [12; 183]

Studie FGCL-4592-806 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 204)**	**ESA[a] (n = 101)**
a: Epoetin alfa b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug. c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l. d: Eine Dialyse galt als stabil, wenn diese > 4 Monate vor Randomisierung begonnen wurde. e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle Anhang 4G-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0307 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 1517-CL-0307 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 151)**	**ESA[a] (n = 152)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	50 (33,1)	44 (28,9)
Männlich	101 (66,9)	108 (71,1)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	64,6 (11,6)	64,9 (10,2)
Median [Min; Max]	66,0 [24; 89]	66,0 [37; 85]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	67 (44,4)	62 (40,8)
65 – 74	57 (37,7)	59 (38,8)
≥ 75	27 (17,9)	31 (20,4)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	151 (100,0)	152 (100,0)
Größe (cm)		
n	151	152
MW (SD)	160 (8,66)	161,8 (8,86)
Median [Min; Max]	160,2 [141; 182]	163,2 [138; 181]
Körpergewicht (kg)		
n	151	152
MW (SD)	57,69 (12,04)	58,87 (12,89)
Median [Min; Max]	57,10 [37; 100]	58,20 [36; 107,0]

Studie 1517-CL-0307 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 151)**	**ESA[a] (n = 152)**
BMI (kg/m^2)		
n	151	152
MW (SD)	22,4 (3,58)	22,3 (3,77)
Median [Min; Max]	21,7 [16; 35]	21,8 [16; 37]
Region, n (%)		
Rest der Welt	151 (100,0)	152 (100,0)
Land, n (%)		
Japan	151 (100,0)	152 (100,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	142 (94,0)	147 (96,7)
Gruppe 2	9 (6,0)	5 (3,3)
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	144 (95,4)	139 (91,4)
> ULN	7 (4,6)	13 (8,6)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	151 (100,0)	152 (100,0)
Nein	0	0
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	44 (29,1)	46 (30,3)
Darbepoetin alfa	107 (70,9)	106 (69,7)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	29 (19,2)	30 (19,7)
5.000 – < 8.000	6 (4,0)	10 (6,6)
8.000 – 16.000	9 (6,0)	6 (3,9)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	84 (55,6)	81 (53,3)
25 – < 40	11 (7,3)	15 (9,9)
40 – 80	11 (7,3)	9 (5,9)
>80	1 (0,7)	1 (0,7)

Studie 1517-CL-0307 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 151)**	**ESA[a] (n = 152)**
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	107 (70,9)	104 (68,4)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	44 (29,1)	48 (31,6)
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	75 (49,7)	75 (49,3)
Nein	76 (50,3)	77 (50,7)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m^2), n (%)		
Fehlend	151 (100,0)	152 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	151 (100,0)	152 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
HD	151 (100,0)	152 (100,0)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	54 (35,8)	54 (35,5)
Nein	97 (64,2)	98 (64,5)
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	150	152
MW (SD)	146,7 (45,82)	154,7 (37,43)
Median [Min; Max]	168,0 [1; 170]	168,0 [3; 169]

a: Darbepoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als stabil, wenn diese > 4 Monate vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) der Studie 1517-CL-0304 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 1517-CL-0304 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 98)**	**ESA[a] (n = 32)**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	26 (26,5)	10 (31,3)
Männlich	72 (73,5)	22 (68,8)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	62,3 (9,2)	60,0 (7,9)
Median [Min; Max]	65,0 [40; 75]	61,5 [45; 72]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	47 (48,0)	23 (71,9)
65 – 74	51 (52,0)	9 (28,1)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	98 (100,0)	32 (100,0)
Größe (cm)		
n	98	32
MW (SD)	162,7 (8,7)	162,7 (7,6)
Median [Min; Max]	164,0 [137; 182]	163,7 [145; 176]
Körpergewicht (kg)		
n	97	32
MW (SD)	58,1 (8,7)	59,0 (11,0)
Median [Min; Max]	57,5 [42; 77]	57,5 [42; 85]
BMI (kg/m^2)		
n	97	32
MW (SD)	21,9 (2,7)	22,3 (3,7)
Median [Min; Max]	21,7 [16;28]	21,8 [17; 31]
Region, n (%)		
Rest der Welt	98 (100,0)	32 (100,0)
Land, n (%)		
Japan	98 (100,0)	32 (100,0)
Hb-Kategorie zu Baseline, n (%)[b]		
Gruppe 1	1 (1,0)	0
Gruppe 2	95 (96,9)	32 (100,0)
Fehlend	2 (2,0)	0

Studie 1517-CL-0304 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 98)**	**ESA[a] (n = 32)**
CRP/hsCRP-Kategorie zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	91 (92,9)	29 (90,6)
> ULN	5 (5,1)	3 (9,4)
Fehlend	2 (2,0)	0
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	98 (100,0)	32 (100,0)
Nein	0	0
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Epoetin	31 (31,6)	9 (28,1)
Darbepoetin alfa	52 (53,1)	17 (53,1)
Epoetin beta pegol	15 (15,3)	6 (18,8)
Vorherige ESA-Dosis, n (%)		
Epoetin (IE/Wo.)		
< 5.000	22 (22,4)	6 (18,8)
5.000 – < 8.000	3 (3,1)	2 (6,3)
8.000 – 16.000	6 (6,1)	1 (3,1)
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)		
< 25	33 (33,7)	9 (28,1)
25 – < 40	10 (10,2)	4 (12,5)
40 – 80	9 (9,2)	4 (12,5)
Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)		
< 80	4 (4,1)	1 (3,1)
80 – < 120	4 (4,1)	3 (9,4)
120 – 200	7 (7,1)	1 (3,1)
> 200	0	1 (3,1)
Baseline Eisenstatus, n (%)		
TSAT < 20 % oder Ferritin < 100 ng/ml	26 (26,5)	10 (31,3)
TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml	70 (71,4)	22 (68,8)
Fehlend	2 (2,0)	0
Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, n (%)		
Ja	36 (36,7)	14 (43,8)
Nein	62 (63,3)	18 (56,3)

Studie 1517-CL-0304 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 98)**	**ESA[a] (n = 32)**
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²), n (%)		
Fehlend	98 (100,0)	32 (100,0)
Dialysestatus, n (%)[d]		
SDD	98 (100,0)	32 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
HD	98 (100,0)	32 (100,0)
Vorgeschichte Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	29 (29,6)	8 (25,0)
Nein	69 (70,4)	24 (75,0)
Behandlungsdauer (T.)[e]		
n	97	32
MW (SD)	116,1 (71,3)	150,2 (45,5)
Median [Min; Max]	168,0 [1; 168]	168,0 [1; 169]

a: Darbepoetin alfa
b: Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1, wenn dieser bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
c: ULN für CRP war definiert als 5 mg/l, ULN für hsCRP war 47,5 nmol/l.
d: Eine Dialyse galt als stabil, wenn diese > 4 Monate vor Randomisierung begonnen wurde.
e: Die Anzahl der Patienten bezieht sich auf die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – ITT der Studie ChiCTR2000035054– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ChiCTR 2000035054 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 86)**	**ESA[a] (n = 43)**
Geschlecht, n		
Weiblich	39 (45)[b]	18 (42)[b]
Männlich	47 (55)[b]	25 (58)[b]
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	48,0 (12)	48,3 (13)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	23,7 (3,5)	24,1 (3,2)

Studie ChiCTR 2000035054 **Patientencharakteristikum** **Kategorie / Einheit**	**Behandlungsgruppen in der ITT-Population** **Roxadustat (n = 86)**	**ESA[a] (n = 43)**
Region, n (%)		
China	86 (100,0)	43 (100,0)
Hb-Wert zu Baseline (g/dl)		
Mittelwert (SD)	9,0 (1,4)	9,0 (1,2)
CRP zu Baseline, n (%)[c]		
≤ ULN	48 (56)	25 (58)
> ULN	38 (44)	18 (42)
Vorherige ESA-Behandlung, n (%)		
Ja	67 (78)[b]	43 (100)[b,d]
Nein	19 (22)[b]	0
Baseline ESA-Dosis (IU/Wo.)[a]		
Mittelwert (SD)	6.649,3 (2.640,0)	6.511,6 (2.700,3)
TSAT, n (%)		
TSAT ≤ 20 %	20 (23)	10 (23)
TSAT > 20 %	66 (77)	33 (77)
Ferritin, (ng/ml)		
Mittelwert (SD)	268,8 (297,2)	257,4 (190,8)
Dialysestatus, n (%)		
DD	86 (100,0)	43 (100,0)
Dialysetyp, n (%)		
PD	86 (100,0)	43 (100,0)
Diabetische Nephropathie, n (%)		
Ja	12 (14)	8 (19)
Hypertensive Nephropathie, n (%)		
Ja	29 (34)	14 (33)

a: Epoetin alfa
b: Eigene Berechnung.
c: ULN für CRP war definiert als 3,0 mg/l
d: Gemäß Studienpublikation wurde im ESA-Arm die ESA-Dosierung wie vor der Randomisierung fortgesetzt, sodass für alle Patienten im ESA-Arm eine vorherige ESA-Behandlung angenommen wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

NDD-Patienten

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie DOLOMITES war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Darbepoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in nicht dialysepflichtigen (NDD) CKD-Patienten untersuchte. In dieser Korrekturstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn gar nicht oder entsprechend den Einschlusskriterien nur stark eingeschränkt, d. h. nicht innerhalb von zwölf Wo. vor der Randomisierung, mit ESA behandelt wurden.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (323 Teilnehmer im Interventionsarm und 293 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Region gemäß klinischem Studienprotokoll (CSP), Hämoglobin-(Hb)-Wert zum Screening, Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen und geschätzter-glomerulärer-Filtrationsrate-(eGFR)-Wert zum Screening. Die ungleiche Verteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme basiert auf einem Wechsel des Randomisierungsverhältnisses im Verlauf der Studie. Initial war ein Randomisierungsverhältnis von 2:1 (Roxadustat versus ESA) mit drei Interventionsarmen unterschiedlicher Dosierungsfrequenzen geplant. Auf Empfehlungen der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) hin wurden zwei Dosierungsfrequenzen entfernt und das Randomisierungsverhältnis auf 1:1 angepasst. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-4 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Interventionsarm waren 55,1 % (178/323) der Patienten weiblich und im Vergleichsarm 56,0 % (164/293). Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 66,8 Jahre (SD: 13,6), und 65,7 Jahre (SD: 14,4) im Vergleichsarm. Der Median lag sowohl im Interventionsarm (Spanne von 19 bis 91 Jahren) als auch im Vergleichsarm (Spanne von 22 bis 91 Jahren) bei 69 Jahren. Die Patientenpopulation war primär weißer Abstammung (94,7 %, 306/323 im Interventionsarm und 95,8 %, 81/293 im Vergleichsarm). Weiter nahmen Patienten dunkelhäutiger oder afroamerikanischer (2,5 %, 8/323 versus 0,7 %, 2/293) und asiatischer Abstammung (2,8 %, 9/323 versus 3,4 %, 10/293) an der Studie teil. Alle Patienten stammten aus Europa. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 28,2 % (91/323) und 30,4 % (89/293) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 71,8 % (232/323) und 69,6 % (204/293) der Gruppe 2 zugeordnet. Fast alle Patienten (93,2 %, 301/323 im Interventions- bzw. 94,2 %, 276/293 im Vergleichsarm) erhielten im Jahr vor Eintritt in die Studie keine ESA-Behandlung. Innerhalb von zwölf Wo. vor der Randomisierung war eine

ESA-Behandlung gemäß Einschlusskriterien nicht möglich. Es hatten mit 47,1 % (152/323) im Interventionsarm und 48,5 % (142/293) im Vergleichsarm fast die Hälfte aller Studienteilnehmer eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen. Gemäß Einschlusskriterien wurden alle Patienten bei Screening nicht dialysiert. Mit 17,6 % (57/323) im Interventionsarm und 12,6 % (37/293) im Vergleichsarm wiesen in beiden Studienarmen in etwa gleich viele Patienten einen eGFR-Wert von < 10 ml/min/1,73 m² auf.

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initialdosis von 70 oder 100 mg dreimal wöchentlich. Die Initialdosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Studienteilnehmer. Die Einnahme erfolgte zuhause. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten dementsprechend ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert-Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt bis der Hb-Zielwertbereich erreicht wurde (Tabelle Anhang 4G-289). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 300 mg.

Die Vergleichstherapie Darbepoetin alfa wurde mit einer Initialdosis von 0,45 µg/kg KG/Wo. oder 0,75 µg/kg KG alle 2 Wo. iv oder sc verabreicht. Die verabreichte Dosis richtete sich nach Ermessen des Prüfarztes gemäß der Fachinformation (FI). Die maximale Dosis und Dosisanpassungen erfolgten gemäß FI um einen Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie DOLOMITES war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Hb-Wert ≥ 11,0 g/dl und eine Erhöhung des Hb-Wertes von der Baseline um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert > 8,0 g/dl, oder
- ein Anstieg von Baseline um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert ≤ 8,0 g/dl,

gemessen an zwei aufeinander folgenden Visiten im zeitlichen Abstand von mind. fünf Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung, ohne Verabreichung einer Rescue-Therapie vor dem hämatologischen Ansprechen.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution und die Veränderung der EQ-5D VAS. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 104 Wo. behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Darbepoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die in diesem Anhang dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 12.03.2014 (erster Patientenbesuch) und 06.11.2019 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 726,0 und im Vergleichsarm 701,0 Tage. Eine in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan *a priori* geplante Interimsanalyse erfolgte mit Datenschnitt zum 15.06.2018, um Auswertungen zu einem frühen Zeitpunkt (Behandlungszeitraum von 36 Wo.) zur Verfügung zu stellen. Ergebnisse zum Datenschnitt der Interimsanalyse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (15.06.2018) 22,9 % (74/323) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen, zur finalen Analyse 33,4% (108/323, 06.11.2019). Die häufigsten Gründe hierfür waren zur Interimsanalyse Tod des Studienteilnehmers (5,9 %, 19/323) und Widerruf der Einwilligungserklärung (6,8 %, 22/323), zur finalen Analyse ebenfalls Tod des Studienteilnehmers (8,4 %, 27/323) und Widerruf der Einwilligungserklärung (9,9 %, 32/323). Aufgrund eines UE haben zum Interimsdatenschnitt 4,3 % (14/323) der Studienteilnehmer die Behandlung zur Interimsanalyse abgebrochen, zum finalen Datenschnitt 6,5% (21/323).

Im Vergleichsarm brachen 19,8 % (58/293) der Studienteilnehmer die Behandlung bis zur Interimsanalyse ab, zur finalen Analyse 28,7% (84/293). Zu den häufigsten Gründen bis zur Interimsanalyse zählten der Tod des Studienteilnehmers (6,5 %, 19/293) und Widerruf der Einwilligungserklärung (5,8 %, 17/293), zur finalen Analyse ebenfalls Tod des Studienteilnehmers (10,2 %, 30/293) und Widerruf der Einwilligungserklärung (6,8 %, 20/293). Insgesamt 2,0 % (6/293) der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme bis zur Interimsanalyse aufgrund eines UE ab, zur finalen Analyse 2,7% (8/293).

Die Studie wurde von 77,4 % (250/323) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 78,5 % (230/293) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm abgeschlossen.

Studie 1517-CL-0310

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie 1517-CL-0310 war eine teilweise randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Darbepoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in NDD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Umstellungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden.

Die Studienteilnehmer wurden durch ein Patientenregistrierungszentrum in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (132 Teilnehmer im Interventionsarm und 131 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Studienzentrum, Hb-Wert kurz und ESA-Dosis kurz vor der Registrierung, frühere oder gleichzeitige vaskuläre Netzhauterkrankung und Diabetes mellitus. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-5 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 37,1 % (49/132) und im Vergleichsarm bei 42,7 % (56/131). Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 68,9 Jahre (SD: 11,52), und 70,9 Jahre (SD: 10,2) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 70,5 Jahren (Spanne von 25 bis 92 Jahre) und im Vergleichsarm bei 72 Jahren (Spanne von 42 bis 90 Jahre). Die Patientenpopulation war ausschließlich asiatischer Abstammung (100 %,132/132 bzw. 131/131). Alle Patienten stammten aus Japan. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 98,5 % (130/132) und 99,2 % (130/131) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 1,5 % (2/132) und 0,8 % (1/131) der Gruppe 2 zugeordnet. Alle Patienten erhielten vor Eintritt in die Studie eine ESA-Behandlung. Mit 30,3 % (40/132) im Interventionsarm und 29,8 % (39/131) im Vergleichsarm fast ein Drittel aller Studienteilnehmer eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen. Gemäß Einschlusskriterien wurden alle Patienten bei Screening nicht dialysiert. Mit 12,9 % (17/132) im Interventionsarm und 9,2 % (12/131) im Vergleichsarm, wiesen in beiden Studienarmen in etwa gleich viele Patienten einen eGFR-Wert von < 10 ml/min/1,73 m² auf.

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Äquivalenzdosis von 70 oder 100 mg dreimal wöchentlich. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der ESA-Vorbehandlung. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert-Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt bis der Hb-Zielwertbereich erreicht wurde. Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 300 mg.

Die Vergleichstherapie Darbepoetin alfa wurde als Äquivalenzdosis von 15, 30, 60, 90, 120 oder 180 µg alle zwei Wo. iv verabreicht. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der ESA-Vorbehandlung und wurde entsprechend der Art des vorherigen ESA anhand eines vorgegebenen Umstellungsfaktors festgelegt (Tabelle Anhang 4G-290). Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert-Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-290), um ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Die maximale Dosis von Darbepoetin alfa betrug 180 µg.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie 1517-CL-0310 war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Veränderung der Hb-Werte gegenüber der Baseline während der Evaluationsperiode (Wo. 18 bis 24).

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution, die Veränderung der EQ-5D VAS, die Verbesserung im FACT-An und die Veränderung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 52 Wo. behandelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 12.01.2017 (erster Patientenbesuch) und 13.09.2019 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 167,0 und im Vergleichsarm 155,0 Tage.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (13.09.2019) 17,4 % (23/132) der Studienteilnehmer die Studie abgebrochen. Zu den häufigsten Gründen zählten das Fortschreiten der Erkrankung (5,3 %, 7/132) und UE (5,3 %, 7/132).

Im Vergleichsarm brachen 7,6 % (10/131) der Studienteilnehmer die Studie ab. Der häufigste Grund hierfür war das Fortschreiten der Erkrankung (4,6 %, 6/131). Bei 0,8 % (1/131) der Studienteilnehmer wurde die Studie aufgrund eines UE abgebrochen.

Insgesamt 82,6 % (109/132) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 92,4 % (121/131) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie HIMALAYAS war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multinationale, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Korrekturstudie wurden zuletzt Patienten eingeschlossen, die zu Beginn gar nicht oder entsprechend den Einschlusskriterien nur stark eingeschränkt, d. h. ≤ 3 Wo. innerhalb der vorangegangenen 12 Wo. vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, mit ESA behandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren zum Screening inzident-dialysepflichtige-(IDD)-Patienten, das heißt sie erhielten vor Studieneintritt seit min. zwei Wo. und max. vier Monaten eine Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD).

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (522 Teilnehmer im Interventionsarm und 521 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Region, Hb-Wert zum Screening und Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Gruppen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-6 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 40,8 % (213/522) und im Vergleichsarm bei 41,1 % (214/521). Damit waren anteilig jeweils etwa neun Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in den Behandlungsarmen vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 53,8 Jahre (SD: 14,7), und 54,3 Jahre (SD: 14,5) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 55,0 (Spanne von 19 bis 87 Jahren) und im Vergleichsarm bei 56,0 Jahren (Spanne von18 bis 92 Jahren). Die Patientenpopulation war primär weißer Abstammung (79,5 %, 415/522 im Interventionsarm und 76,8 %, 400/521 im Vergleichsarm). Weiter nahmen Patienten dunkelhäutiger oder afroamerikanischer (8,4%, 44/522 versus 9,6 %, 50/521), asiatischer (8,2 %, 43/522 versus 9,8 %, 51/521), sowie anderer (3,6 %, 19/522 versus 3,1 %, 16/521) und indianischer Abstammung (0,2 %, 1/522 versus 0,8 %, 4/521) an der Studie teil. Mit 58,4 % (58/522) im Interventionsarm und 58,9 % 307/521 im Vergleichsarm stammten die meisten Studienteilnehmer aus Europa und jeweils circa 24 % (127/522 bzw. 125/521 Roxadustat versus ESA) aus den USA bzw. 17 % (90/522 bzw. 89/521) aus dem Rest der Welt. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 1,9 % (10/522) und 1,7 % (9/521) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 98,1 % (512/522) und 98,3 % (512/521) der Gruppe 2 zugeordnet. Die überwiegende Anzahl der Patienten (83,3 %, 435/522 im Interventions- bzw. 82,5 %, 430/521 im Vergleichsarm) erhielten vor Eintritt in die Studie gar keine ESA-Behandlung. Patienten, konnten entsprechend den Einschlusskriterien nur stark eingeschränkt, d. h. drei Wo. oder weniger innerhalb der vorangegangenen 12 Wo. vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, mit ESA behandelt worden sein. Mit 42,0 % (219/522) im Interventionsarm und 43,0 % (224/521) im Vergleichsarm fast die Hälfte aller Studienteilnehmer eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen.

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initialdosis von 70 oder 100 mg dreimal wöchentlich. Die Initialdosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Studienteilnehmer. Die Einnahme erfolgte zuhause. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-291). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 400 mg oder 3,0 mg/kg pro Dosis.

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde gemäß Packungsbeilage, FI oder lokaler Standardversorgung iv oder sc verabreicht. Dosisanpassungen erfolgten gemäß länderspezifischer FI oder lokaler Standardversorgung, um einen Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie HIMALAYAS war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Hb-Wert ≥ 11,0 g/dl und eine Erhöhung des Hb-Wertes von der Baseline um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert > 8,0 g/dl, oder
- Ein Anstieg von Baseline um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert ≤ 8,0 g/dl

gemessen an zwei aufeinander folgenden Visiten im zeitlichen Abstand von mind. fünf Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung, ohne Verabreichung einer Rescue-Therapie innerhalb von sechs Wo. vor dem hämatologischen Ansprechen

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution, die Veränderung der EQ-5D VAS, die Verbesserung im FACT-An sowie die Veränderung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden min. 52 Wo. bis zu drei Jahre behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 11.02.2014 (erster Patientenbesuch) und 21.08.2017 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 591,0 und im Vergleichsarm 670 T. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (21.08.2017) 41,2 % (215/522) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren der Tod des Studienteilnehmers (12,3 %, 64/522), Widerruf der Einwilligungserklärung (7,1 %, 37/522) und andere Gründe (10,5%, 55/522). Aufgrund eines UE haben 5,6 % (29/522) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 40,4 % (209/521) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Zu den häufigsten Gründen zählten der Tod des Studienteilnehmers (10,4 %, 54/521), der Widerruf der Einwilligungserklärung (9,3 %,48/521) und andere Gründe (11,0%, 57/521). Insgesamt 4,3 % (22/521) der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab.

Im Interventionsarm beendeten 58,2 % (304/522) und im Vergleichsarm 58,7 % (306/522) der Studienteilnehmer die Studie.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie ROCKIES war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multinationale, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Korrektur- und Umstellungsstudie wurden Patienten mit oder ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren zu Baseline IDD- (seit min. zwei Wo. und max. vier Monaten vor Studieneintritt) oder stabil-dialysepflichtige-(SDD)-Patienten (seit min. vier Monaten vor Studieneintritt), die eine HD oder PD erhielten.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (1.068 Teilnehmer im Interventionsarm und 1.065 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Land, Hb-Wert zur Baseline, Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, Region und Dialysedauer. Aufgrund von GCP-Verletzungen wurden 27 Patienten (Roxadustat: n = 17, ESA (Epoetin alfa): n = 10) für die Analyse nicht als randomisiert betrachtet und von der ITT-Population ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-7 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 40,5 % (426/1.051) und im Vergleichsarm bei 40,7 % (429/1.055). Damit waren anteilig jeweils knapp zehn Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in den Behandlungsarmen vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 53,5 Jahre (SD: 15,3), und 54,5 Jahre (SD: 15,0) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 55,0 (Spanne von 18 bis 91 Jahren) und im Vergleichsarm bei 56,0 Jahren (Spanne von 20 bis 94 Jahren). Die Patientenpopulation war primär weißer Abstammung (56,8 %, 597/1.051 im Interventionsarm und 56,7 % ,598/1.055 im Vergleichsarm). Weiter nahmen Patienten asiatischer

(19,8 %, 208/1.051 versus 18,8 %, 198/1.055), dunkelhäutiger oder afroamerikanischer (14,1 %, 148/1.051 versus 15,0 %), sowie indianischer (4,8%, 50/1.051 versus 5,9 %, 62/1.055) und anderer Abstammung (4,1%, 43/1.051 versus 3,4 %, 36/1.055) an der Studie teil. Die Verteilung der regionalen Herkunft auf die ausgewerteten Kategorien war in dieser Studie näherungsweise ausgeglichen. Aus Europa stammten 34,5 % (328/1.051) im Interventionsarm und 32,5 % (343/1.055) im Vergleichsarm, aus den USA 36,6 % (385/1051) versus 37,1 % (391/1.055) und aus dem Rest der Welt 30,5 % (321/1.051) versus 30,4 % (321/1.055) der Studienteilnehmer. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 57,4 % (603/1051) und 58,8 % (620/1.055) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 42,6 % (448/1051) und 41,2 % (435/1.055) der Gruppe 2 zugeordnet. Die überwiegende Anzahl der Patienten (86,4 %, 908/1051 im Interventions- versus 86,7 % 915/1.055 im Vergleichsarm) erhielten vor Eintritt in die Studie eine ESA-Behandlung. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer hatten eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen (29,0 %, 305/1.051 im Interventions- versus 28,8% (304/1.055) im Vergleichsarm). Von den Studienteilnehmern waren 81,1 % (852/1.051) des Interventions- und 79,8 % (841/1.055) des Vergleichsarms zu Baseline SDD-, sowie je 18,9 % (198/1.051) und 20,2 % (213/1.055) IDD-Patienten.

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 70, 100, 150 oder 200 mg dreimal wöchentlich. Die Initialdosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Studienteilnehmer, die Äquivalenzdosis bei ESA-Vorbehandlung nach Art und Dosierung der vorherigen ESA-Behandlung. Die Einnahme erfolgte zuhause, sofern der Studienteilnehmer an dem Verabreichungstag nicht im Dialysezentrum war. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert-Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-292). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 400 mg.

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde mit einer Initialdosis von 50 IE/kg dreimal wöchentlich (ohne ESA-Vorbehandlung) bzw. einer Äquivalenzdosis von 70 bis 80 IE/Wo. (unter Vorbehandlung mit Epoetin beta pegol), 200 IE/Wo. (unter Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa) oder entsprechend der Dosierung beim Screening (unter Vorbehandlung mit Epoetin alfa oder beta) iv in einer Weise verabreicht, die mit den lokal genehmigten Verschreibungsinformationen für Epoetin alfa übereinstimmten bzw. in Ländern ohne lokale Richtlinien gemäß der Gebrauchsanweisung. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als alle vier Wo. erfolgen und in einer Weise vorgenommen werden, die mit den lokal genehmigten Verschreibungsinformationen für Epoetin alfa übereinstimmen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ROCKIES war das hämatologische Ansprechen definiert als

- Veränderung des mittleren Hb-Wertes zur Baseline während des Bewertungszeitraums (Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von sechs Wo. vor und während dieses Bewertungszeitraums eine Rescue Therapy durchgeführt wurde.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution und die Veränderung der EQ-5D VAS. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu vier Jahre behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 01.07.2014 (erster Patientenbesuch) und 15.08.2019 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 640,5 und im Vergleichsarm 784,0 Tage. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (15.08.2019) 33,8 % (355/1.051 der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen). Die häufigsten Gründe hierfür waren der Widerruf der Einwilligungserklärung (12,8 %, 135/1.051), und andere Gründe (15,0 %, 158/1.051). Aufgrund eines UE (nicht fatal) haben 5,1 % (54/1.051) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 24,5 % (259/1.055) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Zu den häufigsten Gründen zählten der Widerruf der Einwilligungserklärung (8,3 %, 88/1.055) und andere Gründe (13,5 %, 142/1.055). Insgesamt 2,1 % (22/1.055) der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE (nicht fatal) ab.

93,4 % (982/1.051) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 93,8 % (990/1.055) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie SIERRAS war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Umstellungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren zu Baseline IDD- (seit min. zwei Wo. und max. vier Monaten vor Studieneintritt) oder SDD-Patienten (seit min. vier Monaten vor Studieneintritt), die eine HD oder PD erhielten.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (370 Teilnehmer im Interventionsarm und

371 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Hb-Wert zum Screening, Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen, Dosis der ESA-Vorbehandlung und Region. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-8 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 49,5 % (183/370) und im Vergleichsarm bei 42,0 % (154/371). Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 57,6 Jahre (SD: 13,6), und 58,4 Jahre (SD: 13,3) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 58,0 (Spanne von 22 bis 92 Jahren) und im Vergleichsarm bei 59,0 Jahren (Spanne von 23 bis 88 Jahren). Die Patientenpopulation war primär weißer (44,6 % (165/370) im Interventionsarm und 49,6 % (184/371) im Vergleichsarm) und dunkelhäutiger oder afroamerikanischer Abstammung (42,7 %, 159/370 im Interventionsarm und 42,0 %, 156/371 im Vergleichsarm). Weiter nahmen Patienten asiatischer (5,7 %, 21/370 versus 4,0 %, 15/371), indianischer (2,7 %, 10/370 versus 1,9 %, 7/371), hawaiianischer oder pazifikinsulanischer (0,3 %, 1/370 versus 0,8 %, 3/371) und anderer Abstammung (4,1 %, 15/370 versus 1,6 %, 6/371) an der Studie teil. Alle Studienteilnehmer stammten aus den USA. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 66,8 % (247/370) und 70,1 % (260/371) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 33,2 % (123/370) und 29,9 % (111/371) der Gruppe 2 zugeordnet. Gemäß Einschlusskriterien erhielten nahezu alle Patienten (100 %; 370/370 im Interventions- versus 99,7 %, 370/371 im Vergleichsarm) vor Eintritt in diese Umstellungsstudie eine ESA-Behandlung. Über die Hälfte der Studienteilnehmer hatte eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen (61,9 %, 229/370 im Interventionsarm versus 56,6 %, 210/370 im Vergleichsarm).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Äquivalenzdosis von 70, 100, 150 oder 200 mg dreimal wöchentlich. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der Dosis der ESA-Vorbehandlung. Die Einnahme erfolgte zuhause. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt und konnten unabhängig von der Mahlzeit eingenommen werden. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-293). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 400 mg oder 3,0 mg/kg pro Dosis.

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde dreimal wöchentlich iv verabreicht. Die Dosis von Epoetin alfa wurde mittels eines Umstellungsfaktors basierend auf der Vorbehandlung mit Epoetin, Darbepoetin alfa oder Epoetin beta pegol errechnet. Dosisanpassungen und die maximale Dosis erfolgten gemäß lokalen Behandlungsstandard bzw. FI.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie SIERRAS war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (Wo. 28 bis Wo. 36) ohne, dass innerhalb von sechs Wo. vor und während dieses Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution, die Veränderung der EQ-5D VAS, die Verbesserung im FACT-An und die Veränderung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden min. 52 Wo. bis zu drei Jahre behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 15.01.2015 (erster Patientenbesuch) und 19.09.2018 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 640,5 und im Vergleichsarm 784 Tage. Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (19.09.2018) 65,7 %, (243/370) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren der Tod des Studienteilnehmers (18,9 %, 70/370), Widerruf der Einwilligungserklärung (11,1 %, 41/370) und andere Gründe (15,9 %, 59/370). Aufgrund eines UE haben 7,3 % (27/370) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 50,5 % (187/371) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Zu den häufigsten Gründen zählte der Tod des Studienteilnehmers (16,8 %, 62/371), Widerruf der Einwilligungserklärung (7,6 %, 28/371) und andere Grüne (18,6 %, 69/371). Insgesamt 2,4 % (9/371) der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab.

Im Interventionsarm beendeten 33,8 % und im Vergleichsarm 47,7 % der Studienteilnehmer die Studie.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie PYRENEES war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multinationale, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Umstellungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren SDD-Patienten (seit min. vier Monaten) und erhielten vor der Studie eine HD, HDF oder PD.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (415 Teilnehmer im Interventionsarm und 423 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach ESA-Vorbehandlung und dessen Dosierung, Hb-Wert zum Screening sowie Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen. Aufgrund von GCP-Verletzungen wurden zwei Patienten (Roxadustat: n = 0, ESA (Epoetin alfa): n = 2) für die Analyse nicht als randomisiert betrachtet und von der ITT-Population ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-9 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 40,7 % (169/415) und im Vergleichsarm bei 43,9 % (158/421). Damit waren anteilig circa sechs bis neun Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in den Behandlungsarmen vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 61,0 Jahre (SD: 13,8), und 61,8 Jahre (SD: 13,4) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 63,0 (Spanne von 24 bis 91 Jahren) und im Vergleichsarm bei 63,0 Jahren (Spanne von 27 bis 91 Jahren). Die Patientenpopulation war primär weißer Abstammung (97,6 %, 405/415 im Interventionsarm und 96,9 %, 408/421 im Vergleichsarm). Weiter nahmen Patienten dunkelhäutiger oder afroamerikanischer (1,4 %, 6/415 versus 1,4 %; 6/421); asiatischer (0,5 %, 2/415 versus 0,7 %, 3/421), sowie anderer Abstammung (0,5 %, 2/415 versus 1 %, 4/421) an der Studie teil. Alle Studienteilnehmer stammten aus Europa. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 87,2 % (362/415) und im Vergleichsarm 86,7 % (365/421) Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 12,8 % (53/415) und 13,3 % (56/421) der Gruppe 2 zugeordnet. Gemäß Einschlusskriterien erhielten alle Studienteilnehmer eine ESA-Vorbehandlung. Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmer hatten eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen (41,0 %, 170/415 im Interventions- versus 47,7 %, 201/421 im -Vergleichsarm).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Äquivalenzdosis von 100, 150 oder 200 mg dreimal wöchentlich. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der Dosis der ESA-Vorbehandlung. Die Einnahme erfolgte zuhause. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf dem Hb-Wert der Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-294). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 400 mg oder 3,0 mg/kg pro Dosis.

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde ein- bis dreimal pro Wo. oder einmal alle zwei Wo. iv verabreicht, Darbepoetin alfa wurde einmal alle zwei Wo. sc verabreicht. Die verabreichte Äquivalenzdosis richtete sich nach dem Ermessen des Prüfarztes gemäß länderspezifischer FI. Dosisanpassungen erfolgten gemäß FI, um einen Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Die maximale Dosis von Epoetin betrug- alfa 8.000 IE und von Darbepoetin alfa 100 µg.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie PYRENEES war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von sechs Wo. vor und während dieses achtwöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie (d. h. eine Erythrozytentransfusion für alle Patienten oder eine ESA-Behandlung für Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden) durchgeführt wurde.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution, die Veränderung der EQ-5D VAS, die Verbesserung im PGIC, die Verbesserung im FACT-An und die Veränderung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 104 Wo. behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa/Darbepoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 21.11.2014 (erster Patientenbesuch) und 08.06.2017 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 726,0 und im Vergleichsarm 722,0 Tage. Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (08.06.2017) 39,9 % (165/415) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren der Tod des Studienteilnehmers (15,0%, 62/415), Widerruf der Einwilligungserklärung (12,1 %, 50/415) und andere Gründe (5,8 %, 24/415). Aufgrund eines UE haben 3,6 % (15/415) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 26,4 % (111/421) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Zu den häufigsten Gründen zählte der Tod des Studienteilnehmers (11,2 %, 47/421), Widerruf der Einwilligungserklärung (6,2 %, 26/421) und andere Gründe (6,9 %, 29/421). Insgesamt 1,4 % () der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab.

Im Interventionsarm beendeten 71,6 % (297/415) und im Vergleichsarm 78,1 % (329/421) der Studienteilnehmer die Studie.

Studie FGCL-4592-806

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie FGCL-4592-806 war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Open-Label, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Umstellungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren vor SDD-Patienten (seit min. vier Monaten) und erhielten eine HD oder PD.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme randomisiert (204 Teilnehmer im Interventionsarm und 101 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach Dosis der ESA-Vorbehandlung und der Dialysemethode. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen mit Ausnahme einer Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen (29,9 %, 61/204 im Interventionsarm versus 38,6 %, 39/101 im Vergleichsarm) ausgeglichen. Es lag keine weitere relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-10 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 38,2 % (78/204) und im Vergleichsarm bei 41,6 % (42/101). Damit waren anteilig circa acht bis zwölf Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in der Studienpopulation vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 47,0 Jahre (SD: 11,7), und 51,0 Jahre (SD: 11,7) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 47,0 (Spanne von 21 bis 72 Jahren) und im Vergleichsarm bei 54 Jahren (Spanne von 25 bis 74 Jahren). Die Patientenpopulation war asiatischer Abstammung. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 72,5 % (148/204) und 70,3 % (71/101) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 27,5 % (56/204) und 28,7 % (29/101) der Gruppe 2 zugeordnet. Gemäß Einschlusskriterien erhielten alle Studienteilnehmer eine ESA-Vorbehandlung. Etwa ein Drittel (29,9 %, 61/204 der Studienteilnehmer des Interventionsarms hatten eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen. Im Vergleichsarm waren es mit 38,6 % (39/101) etwa neun Prozentpunkte mehr Patienten.*Intervention und Vergleichstherapie*

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 100 oder 120 mg dreimal wöchentlich. Die erste Dosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Studienteilnehmer. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur geschluckt. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. fünf alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-295). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 250 mg oder 2,5 mg/kg.

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde mit einer Äquivalenzdosis gemäß der Dosierung vor Studienbeginn iv oder sc fortgesetzt. Die maximale Dosis erfolgte gemäß FI. Dosisanpassungen wurde ab Wo. fünf alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. durchgeführt und erfolgten gemäß der lokalen klinischen Erfahrung und der FI, um einen Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie FGCL-4592-806 war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- die Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (Wo. 23 bis 27) im Vergleich zu Baseline.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion und die Vermeidung von iv Eisensubstitution. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 24 Wo. behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa) vier bis zehn Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 02.12.2015 (erster Patientenbesuch) und 24.01.2017 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit im Interventionsarm betrug 260,5 und im Vergleichsarm 178,0 Tage. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (24.01.2017) 27,9 %, (57/204) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen. Der häufigste Grund hierfür war der Widerruf der Einwilligungserklärung (9,8 %, 20/204). Aufgrund eines UE haben 8,3 % (17/204) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 4,0 % der Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund eines Widerrufs der Einwilligungserklärung (2,0 %, 2/101) und von Protokollabweichungen ab (3,0 %, 3/101). UEs waren keine Gründe für den Abbruch der Studienteilnahme.

Insgesamt 77,9 % (159/204) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 94,1 % (95/101) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

Studie 1517-CL-0307

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie 1517-CL-0307 war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, zweiarmige, parallele, doppel-blinde, multizentrische, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Darbepoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten untersuchte. In dieser Umstellungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren vor Studieneintritt SDD-Patienten (seit min. vier Monaten) und erhielten eine HD oder PD.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (151 Teilnehmer im Interventionsarm und 152 Teilnehmer im Vergleichsarm), stratifiziert nach dem Studienzentrum, dem durchschnittlichen Hb-Wert der beiden letzten Erhebungszeitpunkte vor der Registrierung, der Dosis der ESA-Vorbehandlung sowie dem Vorliegen von Netzhauterkrankungen und Diabetes mellitus. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-11 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 33,1 % (50/151) und im Vergleichsarm bei 28,9 % (44/152). Damit waren circa acht bis zwölf Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in den Behandlungsarmen vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 64,6 Jahre (SD: 11,6), und 64,9 Jahre (SD: 10,2) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 66,0 (Spanne von 24 bis 89 Jahren) und im Vergleichsarm bei 66,0 Jahren (Spanne von 37 bis 85 Jahren). Die Patientenpopulation war asiatischer Abstammung und damit der Region Rest der Welt zugeordnet. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Hb-Werte zu Baseline in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. Im Interventionsarm waren 94,0 % (142/151) und 96,7 % (147/152) im Vergleichsarm der Gruppe 1 bzw. 6,0 % (9/151) und 3,3 % (5/152) der Gruppe 2 zugeordnet. Gemäß Einschlusskriterien erhielten alle Studienteilnehmer eine ESA-Vorbehandlung. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatten eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen (49,7 %, 75/151 im Interventions- versus 49,7 %, 75/152 im Vergleichsarm).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Äquivalenzdosis von 70 oder 100 mg dreimal wöchentlich. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der Dosis der ESA-Vorbehandlung. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-296). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 300 mg.

Die Vergleichstherapie Darbepoetin alfa wurde mit einer Äquivalenzdosis von 10, 15, 20, 30, 40, 50 oder 60 µg dreimal wöchentlich iv verabreicht. Die Äquivalenzdosis richtete sich nach der ESA-Vorbehandlung. Dosisanpassungen erfolgten auf den nächstniedrigen oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-296), um einen Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Die maximale Dosis von Darbepoetin alfa betrug 180 µg.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie 1517-CL-0307 war das hämatologische Ansprechen definiert als

- die Veränderung des Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (Wo. 18 bis 24) im Vergleich zu Baseline.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von Eisensubstitution und die Veränderung der EQ-5D VAS, die Verbesserung im FACT-An sowie die Verbesserung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 24 Wo. behandelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 30.11.2016 (erster Patientenbesuch) und 15.03.2018 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit betrug in beiden Behandlungsarmen 168,0 Tage. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (15.03.2018) 21,2 % (32/151) der Studienteilnehmer die Studie abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren Protokollabweichungen (4,6 %, 7/151) und Widerruf der Einwilligungserklärung (3,3 %, 5/151). Insgesamt 7,9 % der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab.

Im Vergleichsarm brachen 13,8 % (21/152) der Studienteilnehmer die Studie ab. Die häufigsten Gründe hierfür waren Protokollabweichungen (2,6 %, 4/152) und Widerruf der Einwilligungserklärung (2,6 %, 4/152). Insgesamt 5,3 % (8/152) der Studienteilnehmer brachen die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab.

Insgesamt 78,8 % (119/151) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 86,2 % (131/152) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

Studie 1517-CL-0304

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie 1517-CL-0304 war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, vierarmige, teils doppelblinde (Arm 1 bis 3), teils Open-Label, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Darbepoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie DD-CKD-Patienten untersuchte. Aufgrund einer ESA-Washoutphase ist unklar, ob es sich um eine Umstellungsstudie handelte, obwohl nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn entsprechend den Einschlusskriterien mit ESA vorbehandelt wurden. Die Studienteilnehmer waren vor Studieneintritt SDD-Patienten (seit min. vier Monaten) und erhielten eine HD oder PD.

Die Studienteilnehmer wurden durch eine dynamische Allokation unter Verwendung eines Biased-Coin-Minimization-Ansatzes in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die Studienarme Roxadustat (dreiarmig) und ESA (Darbepoetin alfa) randomisiert, stratifiziert nach Studienzentrum, durchschnittlichem Hb-Wert von zwei Messungen (eine vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall, eine zum vorhergehenden Zeitpunkt) und Dosis der ESA-Vorbehandlung vor Beginn des ESA-Washouts. Die Interventionsarme der Studie werden im Dossier zusammenfassend dargestellt. Hierdurch ergibt sich eine Studienpopulation von 98 Teilnehmern im Interventionsarm und 32 Teilnehmern im Vergleichsarm. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-12 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 26,5 % (26/98) und im Vergleichsarm bei 31,3 % (10/32). Damit waren circa 19 bis 23 Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in den Behandlungsarmen vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 62,3 Jahre (SD: 9,2), und 60,0 Jahre (SD: 7,9) im Vergleichsarm. Der Median lag im Interventionsarm bei 65,0 (Spanne von 40 bis 75 Jahren) und im Vergleichsarm bei 61,5 Jahren (Spanne von 45 bis 72 Jahren). Die Patientenpopulation war asiatischer Abstammung und damit der Region Rest der Welt zugeordnet. Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit milder Anämie, entsprechend einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl. Patienten der Gruppe 2 wiesen zu Baseline analog dazu eine moderate bis schwere Anämie auf, wenn die Hb-Werte < 10 g/dl betrugen. In beiden Behandlungsarmen waren etwa 100 % der Studienteilnehmer der Gruppe 2 zugeordnet. Bei zwei Patienten im Interventionsarm fehlen entsprechende Hb-Werte. Gemäß Einschlusskriterien erhielten alle Studienteilnehmer eine ESA-Vorbehandlung. Eine Vorgeschichte von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen hatten im Interventionsarm 36,7% (36/98) und im Vergleichsarm 43,8 % (14/32).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 50, 70 oder 100 mg dreimal wöchentlich. Die Initial- bzw. Äquivalenzdosis nach einer ESA-Washoutphase wurde durch Randomisierung zugeteilt. Die Einnahme erfolgte vor dem Frühstück. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Dosisanpassungen erfolgten ab Wo. vier alle vier Wo., basierend auf Hb-Wert Veränderungen der letzten vier Wo. auf den nächstniedrigeren oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-297). Die maximale Dosis von Roxadustat betrug 300 mg.

Die Vergleichstherapie Darbepoetin alfa wurde mit einer Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 20 µg dreimal wöchentlich iv verabreicht. Die Initial- bzw. Äquivalenzdosis war fix bei Randomisierung auf den ESA-Arm. Dosisanpassungen erfolgten auf den nächstniedrigen oder höheren Dosisschritt (Tabelle Anhang 4G-297), um ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Die maximale Dosis von Darbepoetin alfa betrug 180 µg.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie 1517-CL-0304 war das hämatologische Ansprechen, definiert als

- Rate der Hb-Wert-Erhöhung (g/dl/Wo.) von Behandlungsbeginn bis zur finalen Bewertung während der Fix-Dosis-Periode (zu Wo. sechs, Zeitpunkt des Studienabbruchs oder der Dosisanpassung).

Die sekundären Endpunkte umfassten die Vermeidung von Erythrozytentransfusion, die Vermeidung von iv Eisensubstitution und die Veränderung im SF-36. Zur Erfassung der Sicherheit wurden MACE und MACE+ sowie UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 24 Wo. behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Darbepoetin alfa) vier Wo. nachbeobachtet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 28.03.2013 (erster Patientenbesuch) und 15.09.2014 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden. Die mediane Behandlungszeit betrug in den Behandlungsarmen 168,0 Tage. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

Im Interventionsarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (15.09.2014) 42,9 % (42/98) der Studienteilnehmer die Studie abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren Widerruf der Einwilligungserklärung (7,1 %, 7/98) und andere Gründe (27,6 %, 27/98). Aufgrund eines UE haben 6,1 % (6/98) der Studienteilnehmer die Behandlung abgebrochen.

Im Vergleichsarm brachen 25,0 % (8/32) der Studienteilnehmer die Studie aufgrund von anderen Gründen ab. UE waren keine Gründe für den Abbruch der Studienteilnahme.

Insgesamt 57,1 % (56/98) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 75,0 % (24/32) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

Studie ChiCTR2000035054

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie ChiCTR2000035054 war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, monozentrische, Open-Label, Phase-IV-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) zur Behandlung von renaler Anämie in DD-CKD-Patienten (nur PD-Patienten) untersuchte. In dieser Umstellungs- und Korrekturstudie wurden sowohl mit ESA-vorbehandelte als auch nicht mit ESA-vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme randomisiert (86 Teilnehmer im Interventionsarm und 43 Teilnehmer im Vergleichsarm). Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen größtenteils ausgeglichen. Es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle Anhang 4G-13 im Detail dargestellt.

Die Populationen waren in beiden Armen bezüglich der Geschlechter circa gleichverteilt. Im Interventionsarm lag der weibliche Anteil der Patienten bei 45 % (39/86) und im Vergleichsarm bei 42 % (18/43). Damit waren anteilig circa zehn bis 18 Prozentpunkte weniger Frauen als Männer in der Studienpopulation vertreten. Das mittlere Alter betrug im Interventionsarm 48,0 Jahre (SD: 12), und 48,3 Jahre (SD: 13) im Vergleichsarm. Die Patientenpopulation war aus China. Im Roxadustat-Arm waren 78,0 % (67/86) der Patienten mit ESA-vorbehandelt. Gemäß Studienpublikation wurde im ESA-Arm die ESA-Dosierung wie vor der Randomisierung fortgesetzt, sodass für alle Patienten im ESA-Arm eine vorherige ESA-Behandlung angenommen wurde. *Intervention und Vergleichstherapie*

Im Interventionsarm erhielten die Studienteilnehmer oral Roxadustat als Initial- bzw. Äquivalenzdosis von 100 oder 120 mg dreimal wöchentlich. Die erste Dosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Studienteilnehmer. Ein Hb-Zielwertbereich von 10 bis 12 g/dl sollte erreicht werden. Bzgl. Dosisanpassungen verweist die Studienpublikation auf ein Vorgehen analog der Studie FGCL-4592-806 (s. o., Tabelle Anhang 4G-295).

Die Vergleichstherapie Epoetin alfa wurde mit einer Äquivalenzdosis gemäß der Dosierung vor Studienbeginn sc fortgesetzt. Bzgl. Dosisanpassungen verweist die Studienpublikation auf das Vorgehen der Studie FGCL-4592-806 (s. o., Tabelle Anhang 4G-295). Hb-Zielwertbereich war 10 bis 12 g/dl.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ChiCTR2000035054 war das hämatologische Ansprechen, abbgebildet durch

- Mittlerer Hb-Wert in Wo. 24,
- Die Veränderung der durchschnittlichen Hb-Werte vom Ausgangswert bis Wo. 24 und
- Die kumulative Ansprechrate (Hb-Wert ≥ 10,0 g/dl und Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert ≥ 1,0 g/dl) während des gesamten Studienzeitraums.

Sekundäre Endpunkte waren nicht patientenrelevant. Zur Erfassung der Sicherheit wurden UE erhoben.

Analysezeitraum

Die Studienteilnehmer wurden bis zu 24 Wo. behandelt und nach Abschluss der Behandlung (Roxadustat oder Epoetin alfa) zwei Wo. nachbeobachtet. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 01.09.2019 und 15.06.2020 erhoben wurden.

Im Interventionsarm brachen 14,0 % (12/86) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Gründe hierfür waren UE (4,7 %, 4/86), Tod (1,2 %, 1/86), Wechsel zur HD (1,2 %, 1/86) sowie Studienabbruch (7,0 %, 6/86).

Im Vergleichsarm brachen 11,6 % (5/43) der Studienteilnehmer die Behandlung ab. Gründe hierfür waren UE (7,0 %, 3/43), Tod (2,3 %, 1/43) sowie Wechsel zur HD (2,3 %, 1/43).

Insgesamt 86,0 % (74/86) der Studienteilnehmer im Interventionsarm und 88,4 % (38/43) der Studienteilnehmer im Vergleichsarm beendeten die Studie.

4G.1.4 Verzerrungspotenzial

Die hier dargestellten zehn Studien sind nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD (Tabelle Anhang 4G-1, vgl. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.1). Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde deshalb nicht vorgenommen. Die Darstellung der Ergebnisse der Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf den ITT- bzw. Safety-Populationen dieser Studien werden aus Transparenzgründen im Folgenden dargestellt.

4G.1.5 Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte

Es werden für die neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten nachberechnet und im Folgenden dargestellt (Astellas Pharma GmbH 2021a, Astellas Pharma GmbH 2021b, Astellas Pharma GmbH 2021c), auch zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 wurden soweit möglich Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der verfügbaren Studienpublikation aufbereitet (Hou et al. 2021) (vgl. Matrizen der Endpunkte: Tabelle Anhang 4G-14, Tabelle Anhang 4G-15, Tabelle Anhang 4G-16).

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
    - Hämatologische 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

Die Operationalisierungen der Endpunkte wurden im Rahmen der Nachberechnungen zwischen den neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien soweit möglich harmonisiert. Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Die meisten patientenrelevanten Endpunkte wurden dazu primär auf Basis einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Nachberechnungen auf Basis der in der Studienpublikation verfügbaren Daten möglich.

Populationen

Für Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte bildet die entsprechende ITT-Population die Grundlage, sowie die Safety-Population für die Sicherheitsendpunkte. Die verschiedenen Populationen waren wie folgt definiert.

ITT-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung über den gesamten Studienverlauf (on-study) analysiert.

HRQoL-Population

Die gesundheitsbezogene-Lebensqualität (HRQoL)-Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, für die zu Baseline und mind. einem weiteren Erhebungszeitpunkt ein HRQoL-Wert des entsprechenden Endpunktes EQ-5D VAS, PGIC, FACT-An oder SF-36 aufgezeichnet wurde.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis (oder Teildosis) der Studienmedikationen (Roxadustat oder ESA) erhalten haben. Die Patienten wurden gemäß Behandlung über den gesamten Behandlungszeitraum analysiert. Der hauptsächlich betrachtete Analysezeitraum war von Behandlungsbeginn bis Studienende (on-study). Ergänzende Analysen betrachteten den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis sieben Tage nach Behandlung (OT-7). Bei den dargestellten Studien sind die entsprechende ITT- und Safety-Population vollständig oder nahezu identisch.

Matrix der Endpunkte – Nutzendimension Morbidität

Tabelle Anhang 4G-14: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Morbidität

Studie	Hämato-logisches Ansprechen	Vermeidung von		Veränderung der EQ-5D VAS	Verbesserung im PGIC
		Erythrozyten-transfusion	iv Eisen-substitution		
DOLOMITES (1517-CL-0610)	●	●	●	●	●
1517-CL-0310	●	-	-	●	-
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	●	●	●	●	-
ROCKIES (D5740C00002)	●	●	●	●	-
SIERRAS (FGCL-4592-064)	●	●	●	●	-
PYRENEES (1517-CL-0613)	●	●	●	●	●
FGCL-4592-806	●	-	●	-	-
1517-CL-0307	●	-	●	●	-
1517-CL-0304	●	-	●	-	-
ChiCTR 2000035054	●[a]	-	-	-	-

a: Für diese Studie lag lediglich die Publikation von Hou et al. 2021 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. Ergebnisse wurden anhand der publizierten Informationen soweit möglich nachberechnet und dargestellt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Matrix der Endpunkte – Nutzendimension Lebensqualität

Tabelle Anhang 4G-15: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Lebensqualität

Studie	Verbesserung im FACT-An	Veränderung im SF-36
DOLOMITES (1517-CL-0610)	●	●
1517-CL-0310	●	●
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	●	●
ROCKIES (D5740C00002)	-	●
SIERRAS (FGCL-4592-064)	●	●
PYRENEES (1517-CL-0613)	●	●
FGCL-4592-806	-	-
1517-CL-0307	●	●
1517-CL-0304	-	●
ChiCTR 2000035054	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Matrix der Endpunkte – Nutzendimension Verträglichkeit

Tabelle Anhang 4G-16: Matrix der Endpunkte in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nutzendimension Verträglichkeit

Studie	MACE	MACE+	UE
DOLOMITES (1517-CL-0610)	●	●	●
1517-CL-0310	●	●	●
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	●	●	●
ROCKIES (D5740C00002)	●	●	●
SIERRAS (FGCL-4592-064)	●	●	●
PYRENEES (1517-CL-0613)	●	●	●
FGCL-4592-806	●	-	●
1517-CL-0307	●	●	●
1517-CL-0304	●	-	●
ChiCTR 2000035054	-	-	●[a]

a: Für diese Studie lag lediglich die Publikation von Hou et al. 2021 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. Ergebnisse wurden anhand der publizierten Informationen soweit möglich nachberechnet und dargestellt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.1Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“

Tabelle Anhang 4G-17: Operationalisierung des Endpunkts „Hämatologisches Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Das hämatologische Ansprechen wurde anhand von Hb-Wert-Messungen bewertet, die im Abstand von mind. 5 T. an 2 aufeinanderfolgenden T. bis zum Ende der Erhaltungsphase erhoben wurden: • Ohne Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor dem Datum mit hämatologischem Ansprechen (d. h. dem ersten Datum der 2 aufeinanderfolgenden Daten) Dabei war hämatologisches Ansprechen definiert als: • ein absoluter Hb-Wert nach dem Ausgangswert von 10 bis 12 g/dl in Verbindung mit einem Hb-Anstieg von ≥ 1,0 g/dl gegenüber dem Ausgangswert. Für die Auswertung wurden folgende Analysen durchgeführt: • Zeit bis zum ersten Hb-Ansprechen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie. Patienten, bei denen kein Ereignis auftritt, werden bei Studienende zensiert. • Der mittlere Hb-Wert (g/dl) über eine achtwöchige Erhaltungsphase, abgeleitet aus den verfügbaren Hb-Wert-Erhebungen ohne Rescue-Therapie (s. o.). Die achtwöchige Erhaltungsphase wurde als Wo. 28 bis Wo. 36 definiert. Ergänzend liegen Auswertungen zum mittleren Hb-Wert (g/dl) für alle einzelnen Erhebungszeitpunkte vor. Für alle nach Baseline erhobenen Hb-Werte (siehe Tabelle Anhang 4G-18) wurde außerdem die Veränderung des Hb-Wertes über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase in Form einer MMRM-Analyse, sowie für alle einzelne Erhebungszeitpunkte, definiert als Post-Baseline-Wert minus Baseline-Wert, dargestellt. Basis der Analysen war die ITT-Population.
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES, davon abweichend: Die achtwöchige Erhaltungsphase wurde als Wo. 16 bis 24 definiert. Es wurden keine Daten zu Rescue-Therapien erhoben, da diese während der Studie verboten waren. Daher wurde für diese Studien angenommen, dass in keinem Fall eine Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor Hb-Erhebungen vorlag.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
FGCL-4592-806	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310.
1517-CL-0304	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310.
ChiCTR 2000035054	Zu dieser Prüfarzt-initiierten Studie waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar. Das hämatologische Ansprechen wurde anhand von Hb-Wert-Messungen bewertet, die alle 4 Wo. bis Wo. 24 erhoben wurden. Für alle nach Baseline erhobenen Hb-Werte (siehe Tabelle Anhang 4G-18) wurde die Veränderung des Hb-Wertes über den Studienverlauf bis zum Ende Wo. 24 für alle

Studie	Operationalisierung
	einzelne Erhebungszeitpunkte, definiert als Post-Baseline-Wert minus Baseline-Wert, graphisch dargestellt. Die Werte zu Wo. 24 wurden deskriptiv dargestellt. Basis der Analysen war die ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle Anhang 4G-18: Erhebungszeitraum und -punkte für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Erhebungszeitraum bis Wo.					
	24	53	104	184	196	228
DOLOMITES	Wo. 1 und Wo. 2, danach bis Wo. 24 alle 2 Wo., nach Wo. 28 alle 4 Wo.					
1517-CL-0310	Alle 2 Wo.					
HIMALAYAS	Jede Wo. bis Wo. 4, danach bis Wo. 24 alle 2 Wo., nach Wo. 28 alle 4 Wo.					
ROCKIES	Alle 2 Wo. bis Wo. 52, danach alle 4 Wo.					
SIERRAS	Wo. 1 und Wo. 2, danach bis Wo. 52 alle 2 Wo., nach Wo. 28 alle 4 Wo.					
PYRENEES	Jede Wo. bis Wo. 8, danach bis Wo. 36 alle 2 Wo., danach alle 4 Wo.					
FGCL-4592-806	Jede Wo. bis Wo. 4, danach bis Wo. 24 alle 2 Wo., Wo. 25, Wo. 26, danach alle 2 Wo.					
1517-CL-0307	Jede Wo.					
1517-CL-0304	Jede Wo.					
ChiCTR 2000035054	Alle 4 Wo.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline

Tabelle Anhang 4G-19: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
DOLOMITES (1517-CL-0610)	285/323 (88,2)	1,86 (0,05)	264/293 (90,1)	1,80 (0,05)	0,07 [-0,08; 0,21] p = 0,355	0,07 [-0,10; 0,24]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	283/323 (87,6)	1,86 (0,05)	264/293 (90,1)	1,80 (0,05)	0,06 [-0,08; 0,21] p = 0,376	0,07 [-0,10; 0,23]
1517-CL-0310	110/132 (83,3)	0,12 (0,05)	121/131 (92,4)	0,26 (0,05)	-0,14 [-0,28; 0,01] p = 0,069	-0,19 [-0,44; 0,07]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	425/522 (81,4)	2,71 (0,05)	427/521 (82,0)	2,45 (0,05)	0,26 [0,13; 0,39] p < 0,001	0,23 [0,09; 0,36]
ROCKIES (D5740C00002)	819/1.051 (77,9)	0,80 (0,04)	899/1.055 (85,2)	0,69 (0,03)	0,11 [0,01; 0,21] p = 0,025	0,09 [-0,00; 0,19]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	281/370 (75,9)	0,52 (0,05)	313/371 (84,4)	-0,04 (0,05)	0,56 [0,43; 0,69] p < 0,001	0,59 [0,42; 0,75]
PYRENEES (1517-CL-0613)	360/415 (86,7)	0,47 (0,04)	391/421 (92,9)	0,21 (0,04)	0,26 [0,16; 0,36] p < 0,001	0,30 [0,15; 0,44]
FGCL-4592-806	170/204 (83,3)	0,84 (0,06)	94/101 (93,1)	0,56 (0,08)	0,29 [0,10; 0,48] p = 0,004	0,31 [0,06; 0,56]
1517-CL-0307	126/151 (83,4)	-0,03 (0,05)	137/152 (90,1)	-0,08 (0,05)	0,04 [-0,09; 0,18] p = 0,528	0,06 [-0,18; 0,30]
1517-CL-0304	64/98 (65,3)	1,50 (0,10)	28/32 (87,5)	1,40 (0,15)	0,10 [-0,26; 0,46] p = 0,569	0,12 [-0,32; 0,56]
ChiCTR 2000035054	Ein MMRM konnte basierend auf den verfügbaren Daten nicht nachberechnet werden. Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu Wo. 24 siehe Tabelle Anhang 4G-31					

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-20: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einer achtwöchigen Erhaltungsphase" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
DOLOMITES (1517-CL-0610)[c]	285/323 (88,2)	1,85 (1,08)	264/293 (90,1)	1,80 (0,97)	0,05 (1,03)	0,05 [-0,12; 0,22]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse[c]	283/323 (87,6)	1,85 (1,08)	264/293 (90,1)	1,80 (0,97)	0,05 (1,02)	0,05 [-0,12; 0,22]
1517-CL-0310[d]	110/132 (83,3)	0,13 (0,65)	121/131 (92,4)	0,25 (0,75)	-0,13 (0,70)	-0,18 [-0,44; 0,08]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)[c]	425/522 (81,4)	2,70 (1,40)	427/521 (82,0)	2,43 (1,31)	0,27 (1,36)	0,20 [0,06; 0,33]
ROCKIES (D5740C00002)[c]	819/1.051 (77,9)	0,81 (1,42)	899/1.055 (85,2)	0,68 (1,44)	0,13 (1,43)	0,09 [-0,00; 0,19]
SIERRAS (FGCL-4592-064)[c]	281/370 (75,9)	0,52 (1,04)	313/371 (84,4)	-0,04 (0,90)	0,56 (0,97)	0,57 [0,41; 0,74]
PYRENEES (1517-CL-0613)[c]	360/415 (86,7)	0,48 (0,81)	391/421 (92,9)	0,20 (0,95)	0,28 (0,88)	0,31 [0,17; 0,46]
FGCL-4592-806[d]	170/204 (83,3)	0,85 (0,96)	94/101 (93,1)	0,55 (0,94)	0,30 (0,95)	0,31 [0,06; 0,57]
1517-CL-0307[d]	126/151 (83,4)	-0,04 (0,77)	137/152 (90,1)	-0,05 (0,83)	0,01 (0,80)	0,01 [-0,23; 0,26]
1517-CL-0304[d]	64/98 (65,3)	1,48 (0,85)	28/32 (87,5)	1,45 (0,99)	0,03 (0,89)	0,04 [-0,40; 0,48]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. Mittlere Veränderung des Hb-Wert (g/dl) zu Baseline bis zu einer achtwöchigen Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. c: Wo. 28 bis 36 d: Wo. 16 bis 24 Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-21: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 1	308/323 (95,4)	0,42 (0,55)	271/293 (92,5)	0,29 (0,65)	0,12 (0,60)	0,20 [0,04; 0,37]
Wo. 2	312/323 (96,6)	0,89 (0,70)	282/293 (96,2)	0,59 (0,68)	0,30 (0,69)	0,44 [0,28; 0,60]
Wo. 4	309/323 (95,7)	1,53 (0,99)	281/293 (95,9)	1,10 (0,88)	0,43 (0,94)	0,46 [0,29; 0,62]
Wo. 6	303/323 (93,8)	1,89 (1,02)	274/293 (93,5)	1,43 (1,02)	0,46 (1,02)	0,45 [0,29; 0,62]
Wo. 8	298/323 (92,3)	2,14 (1,03)	272/293 (92,8)	1,72 (1,07)	0,42 (1,05)	0,40 [0,23; 0,57]
Wo. 10	297/323 (92,0)	2,01 (1,03)	263/293 (89,8)	1,63 (1,07)	0,38 (1,05)	0,36 [0,19; 0,52]
Wo. 12	282/323 (87,3)	2,44 (1,01)	261/293 (89,1)	2,04 (1,19)	0,40 (1,10)	0,37 [0,20; 0,53]
Wo. 14	284/323 (87,9)	2,04 (1,00)	265/293 (90,4)	1,78 (1,16)	0,27 (1,08)	0,25 [0,08; 0,41]
Wo. 16	280/323 (86,7)	2,33 (1,08)	263/293 (89,8)	2,06 (1,11)	0,27 (1,09)	0,25 [0,08; 0,41]
Wo. 18	278/323 (86,1)	1,91 (1,08)	258/293 (88,1)	1,64 (1,09)	0,28 (1,08)	0,25 [0,08; 0,42]
Wo. 20	275/323 (85,1)	2,11 (1,04)	261/293 (89,1)	1,93 (1,16)	0,18 (1,10)	0,16 [-0,00; 0,33]
Wo. 22	271/323 (83,9)	1,69 (1,09)	257/293 (87,7)	1,69 (1,10)	0,00 (1,09)	0,00 [-0,17; 0,17]
Wo. 24	279/323 (86,4)	1,56 (1,18)	250/293 (85,3)	1,61 (1,04)	-0,05 (1,11)	-0,05 [-0,22; 0,12]
Wo. 28	271/323 (83,9)	1,86 (1,23)	248/293 (84,6)	1,93 (1,05)	-0,07 (1,15)	-0,06 [-0,23; 0,11]
Wo. 32	262/323 (81,1)	1,79 (1,18)	247/293 (84,3)	1,68 (1,04)	0,11 (1,11)	0,10 [-0,08; 0,27]
Wo. 36	255/323 (78,9)	1,99 (1,04)	243/293 (82,9)	1,80 (1,15)	0,20 (1,10)	0,18 [0,00; 0,35]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-22: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 1	308/323 (95,4)	0,42 (0,55)	271/293 (92,5)	0,29 (0,65)	0,12 (0,60)	0,20 [0,04; 0,37]
Wo. 2	312/323 (96,6)	0,89 (0,70)	282/293 (96,2)	0,59 (0,68)	0,30 (0,69)	0,44 [0,28; 0,60]
Wo. 4	309/323 (95,7)	1,53 (0,99)	281/293 (95,9)	1,10 (0,88)	0,43 (0,94)	0,46 [0,29; 0,62]
Wo. 6	303/323 (93,8)	1,89 (1,02)	274/293 (93,5)	1,43 (1,02)	0,46 (1,02)	0,45 [0,29; 0,62]
Wo. 8	298/323 (92,3)	2,14 (1,03)	272/293 (92,8)	1,72 (1,07)	0,42 (1,05)	0,40 [0,23; 0,57]
Wo. 10	297/323 (92,0)	2,01 (1,03)	263/293 (89,8)	1,63 (1,07)	0,38 (1,05)	0,36 [0,19; 0,52]
Wo. 12	282/323 (87,3)	2,44 (1,01)	261/293 (89,1)	2,04 (1,19)	0,40 (1,10)	0,37 [0,20; 0,53]
Wo. 14	284/323 (87,9)	2,04 (1,00)	265/293 (90,4)	1,78 (1,16)	0,27 (1,08)	0,25 [0,08; 0,41]
Wo. 16	280/323 (86,7)	2,33 (1,08)	263/293 (89,8)	2,06 (1,11)	0,27 (1,09)	0,25 [0,08; 0,41]
Wo. 18	278/323 (86,1)	1,91 (1,08)	258/293 (88,1)	1,64 (1,09)	0,28 (1,08)	0,25 [0,08; 0,42]
Wo. 20	274/323 (84,8)	2,11 (1,04)	261/293 (89,1)	1,93 (1,16)	0,18 (1,10)	0,16 [-0,01; 0,33]
Wo. 22	270/323 (83,6)	1,69 (1,09)	257/293 (87,7)	1,69 (1,10)	0,00 (1,09)	0,00 [-0,17; 0,17]
Wo. 24	277/323 (85,8)	1,55 (1,18)	250/293 (85,3)	1,61 (1,04)	-0,06 (1,11)	-0,06 [-0,23; 0,12]
Wo. 28	269/323 (83,3)	1,85 (1,23)	248/293 (84,6)	1,93 (1,05)	-0,08 (1,15)	-0,07 [-0,24; 0,10]
Wo. 32	260/323 (80,5)	1,79 (1,18)	247/293 (84,3)	1,68 (1,04)	0,11 (1,11)	0,09 [-0,08; 0,27]
Wo. 36	251/323 (77,7)	1,98 (1,04)	240/293 (81,9)	1,77 (1,13)	0,21 (1,08)	0,19 [0,01; 0,37]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).

b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-23: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
Zeitpunkt	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 2	125/132 (94,7)	0,50 (0,67)	131/131 (100,0)	-0,02 (0,68)	0,52 (0,67)	0,77 [0,52; 1,03]
Wo. 4	122/132 (92,4)	0,82 (0,73)	127/131 (96,9)	0,16 (0,65)	0,66 (0,69)	0,96 [0,70; 1,22]
Wo. 6	120/132 (90,9)	0,83 (0,77)	127/131 (96,9)	0,26 (0,68)	0,57 (0,72)	0,78 [0,52; 1,04]
Wo. 8	119/132 (90,2)	0,91 (0,90)	126/131 (96,2)	0,51 (0,72)	0,40 (0,81)	0,49 [0,23; 0,74]
Wo. 10	116/132 (87,9)	0,55 (0,91)	124/131 (94,7)	0,41 (0,66)	0,14 (0,79)	0,18 [-0,07; 0,43]
Wo. 12	115/132 (87,1)	0,53 (0,91)	122/131 (93,1)	0,42 (0,69)	0,10 (0,81)	0,13 [-0,13; 0,38]
Wo. 14	113/132 (85,6)	0,21 (0,91)	123/131 (93,9)	0,31 (0,73)	-0,10 (0,82)	-0,12 [-0,38; 0,13]
Wo. 16	109/132 (82,6)	0,24 (0,89)	121/131 (92,4)	0,41 (0,93)	-0,18 (0,91)	-0,19 [-0,45; 0,07]
Wo. 18	106/132 (80,3)	0,08 (0,77)	118/131 (90,1)	0,24 (0,78)	-0,16 (0,78)	-0,21 [-0,47; 0,05]
Wo. 20	102/132 (77,3)	0,10 (0,86)	117/131 (89,3)	0,32 (0,80)	-0,22 (0,83)	-0,26 [-0,53; 0,00]
Wo. 22	96/132 (72,7)	0,08 (0,82)	115/131 (87,8)	0,06 (0,82)	0,01 (0,82)	0,02 [-0,25; 0,29]
Wo. 24	24/132 (18,2)	0,38 (0,92)	0/131 (0,0)	n. e. (n. e.)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.; n. e.]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).

b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-24: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 1	495/522 (94,8)	0,36 (0,69)	484/521 (92,9)	0,30 (0,66)	0,06 (0,67)	0,09 [-0,04; 0,21]
Wo. 2	494/522 (94,6)	0,83 (0,86)	480/521 (92,1)	0,71 (0,77)	0,12 (0,81)	0,15 [0,02; 0,27]
Wo. 3	478/522 (91,6)	1,24 (1,00)	473/521 (90,8)	1,03 (0,84)	0,21 (0,92)	0,22 [0,10; 0,35]
Wo. 4	485/522 (92,9)	1,61 (1,14)	469/521 (90,0)	1,38 (1,04)	0,23 (1,09)	0,21 [0,08; 0,34]
Wo. 6	473/522 (90,6)	1,95 (1,20)	474/521 (91,0)	1,73 (1,10)	0,21 (1,15)	0,19 [0,06; 0,31]
Wo. 8	480/522 (92,0)	2,42 (1,33)	477/521 (91,6)	2,18 (1,20)	0,24 (1,27)	0,19 [0,06; 0,32]
Wo. 10	470/522 (90,0)	2,48 (1,29)	471/521 (90,4)	2,28 (1,21)	0,20 (1,25)	0,16 [0,03; 0,29]
Wo. 12	468/522 (89,7)	2,69 (1,29)	461/521 (88,5)	2,56 (1,26)	0,14 (1,27)	0,11 [-0,02; 0,24]
Wo. 14	454/522 (87,0)	2,66 (1,31)	462/521 (88,7)	2,44 (1,26)	0,21 (1,29)	0,17 [0,04; 0,29]
Wo. 16	445/522 (85,2)	2,72 (1,31)	455/521 (87,3)	2,50 (1,35)	0,22 (1,33)	0,16 [0,03; 0,29]
Wo. 18	445/522 (85,2)	2,63 (1,36)	451/521 (86,6)	2,49 (1,35)	0,14 (1,35)	0,10 [-0,03; 0,23]
Wo. 20	445/522 (85,2)	2,68 (1,40)	436/521 (83,7)	2,54 (1,42)	0,14 (1,41)	0,10 [-0,04; 0,23]
Wo. 22	431/522 (82,6)	2,48 (1,44)	421/521 (80,8)	2,36 (1,35)	0,12 (1,40)	0,09 [-0,05; 0,22]
Wo. 24	427/522 (81,8)	2,51 (1,44)	428/521 (82,1)	2,32 (1,37)	0,19 (1,41)	0,13 [0,00; 0,27]
Wo. 28	406/522 (77,8)	2,73 (1,51)	409/521 (78,5)	2,47 (1,44)	0,26 (1,48)	0,18 [0,04; 0,31]
Wo. 32	392/522 (75,1)	2,71 (1,50)	399/521 (76,6)	2,40 (1,37)	0,31 (1,44)	0,22 [0,08; 0,36]
Wo. 36	372/522 (71,3)	2,84 (1,46)	384/521 (73,7)	2,49 (1,53)	0,35 (1,50)	0,23 [0,09; 0,38]

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-25: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 2	1.000/1.051 (95,1)	0,42 (0,99)	998/1.055 (94,6)	0,20 (0,83)	0,22 (0,91)	0,24 [0,16; 0,33]
Wo. 4	979/1.051 (93,1)	0,94 (1,29)	981/1.055 (93,0)	0,52 (1,10)	0,42 (1,20)	0,35 [0,26; 0,44]
Wo. 6	954/1.051 (90,8)	1,07 (1,36)	996/1.055 (94,4)	0,65 (1,27)	0,42 (1,31)	0,32 [0,23; 0,41]
Wo. 8	944/1.051 (89,8)	1,19 (1,48)	961/1.055 (91,1)	0,83 (1,43)	0,36 (1,46)	0,25 [0,16; 0,34]
Wo. 10	924/1.051 (87,9)	1,11 (1,42)	958/1.055 (90,8)	0,82 (1,47)	0,29 (1,45)	0,20 [0,11; 0,29]
Wo. 12	910/1.051 (86,6)	1,16 (1,44)	943/1.055 (89,4)	0,94 (1,52)	0,22 (1,48)	0,15 [0,06; 0,24]
Wo. 14	898/1.051 (85,4)	1,07 (1,46)	937/1.055 (88,8)	0,85 (1,53)	0,22 (1,50)	0,15 [0,05; 0,24]
Wo. 16	887/1.051 (84,4)	0,96 (1,44)	943/1.055 (89,4)	0,81 (1,51)	0,15 (1,48)	0,10 [0,01; 0,20]
Wo. 18	871/1.051 (82,9)	0,91 (1,42)	924/1.055 (87,6)	0,75 (1,50)	0,16 (1,46)	0,11 [0,01; 0,20]
Wo. 20	862/1.051 (82,0)	0,83 (1,40)	921/1.055 (87,3)	0,74 (1,49)	0,09 (1,45)	0,06 [-0,03; 0,16]
Wo. 24	829/1.051 (78,9)	0,85 (1,47)	893/1.055 (84,6)	0,74 (1,55)	0,10 (1,51)	0,07 [-0,03; 0,16]
Wo. 28	805/1.051 (76,6)	0,78 (1,51)	882/1.055 (83,6)	0,63 (1,50)	0,15 (1,50)	0,10 [0,00; 0,19]
Wo. 32	772/1.051 (73,5)	0,82 (1,52)	854/1.055 (80,9)	0,73 (1,52)	0,10 (1,52)	0,06 [-0,03; 0,16]
Wo. 36	748/1.051 (71,2)	0,86 (1,59)	831/1.055 (78,8)	0,72 (1,59)	0,14 (1,59)	0,09 [-0,01; 0,19]

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-26: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 1	342/370 (92,4)	0,30 (0,59)	357/371 (96,2)	0,20 (0,59)	0,10 (0,59)	0,17 [0,02; 0,31]
Wo. 2	347/370 (93,8)	0,38 (0,73)	354/371 (95,4)	0,22 (0,61)	0,16 (0,67)	0,24 [0,09; 0,39]
Wo. 4	346/370 (93,5)	0,64 (1,13)	357/371 (96,2)	0,20 (0,74)	0,44 (0,95)	0,47 [0,32; 0,62]
Wo. 6	336/370 (90,8)	0,74 (1,19)	350/371 (94,3)	0,20 (0,87)	0,54 (1,04)	0,52 [0,37; 0,67]
Wo. 8	328/370 (88,6)	0,81 (1,22)	342/371 (92,2)	0,16 (0,97)	0,65 (1,10)	0,59 [0,44; 0,75]
Wo. 10	312/370 (84,3)	0,62 (1,21)	343/371 (92,5)	-0,03 (1,02)	0,65 (1,11)	0,59 [0,43; 0,74]
Wo. 12	312/370 (84,3)	0,74 (1,28)	343/371 (92,5)	0,08 (1,10)	0,66 (1,19)	0,55 [0,40; 0,71]
Wo. 14	302/370 (81,6)	0,55 (1,22)	337/371 (90,8)	-0,10 (1,02)	0,65 (1,12)	0,58 [0,42; 0,74]
Wo. 16	300/370 (81,1)	0,73 (1,25)	327/371 (88,1)	0,04 (1,05)	0,69 (1,15)	0,60 [0,44; 0,76]
Wo. 18	294/370 (79,5)	0,54 (1,22)	323/371 (87,1)	-0,08 (1,07)	0,62 (1,15)	0,54 [0,38; 0,70]
Wo. 20	293/370 (79,2)	0,69 (1,19)	313/371 (84,4)	0,07 (1,12)	0,62 (1,15)	0,54 [0,38; 0,70]
Wo. 22	283/370 (76,5)	0,58 (1,18)	299/371 (80,6)	-0,12 (1,01)	0,70 (1,10)	0,64 [0,48; 0,81]
Wo. 24	285/370 (77,0)	0,52 (1,13)	303/371 (81,7)	-0,08 (0,95)	0,60 (1,04)	0,58 [0,41; 0,74]
Wo. 28	279/370 (75,4)	0,65 (1,12)	299/371 (80,6)	0,05 (0,97)	0,61 (1,05)	0,58 [0,41; 0,75]

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 32	270/370 (73,0)	0,47 (1,18)	299/371 (80,6)	-0,12 (1,03)	0,59 (1,10)	0,53 [0,37; 0,70]
Wo. 36	261/370 (70,5)	0,44 (1,22)	288/371 (77,6)	-0,04 (1,05)	0,48 (1,14)	0,42 [0,25; 0,59]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-27: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 1	405/415 (97,6)	0,26 (0,61)	411/421 (97,6)	0,08 (0,56)	0,17 (0,58)	0,30 [0,16; 0,44]
Wo. 2	398/415 (95,9)	0,53 (0,80)	409/421 (97,1)	0,07 (0,61)	0,45 (0,71)	0,64 [0,49; 0,78]
Wo. 3	390/415 (94,0)	0,66 (0,89)	406/421 (96,4)	0,10 (0,68)	0,57 (0,79)	0,72 [0,57; 0,86]
Wo. 4	397/415 (95,7)	0,84 (0,99)	411/421 (97,6)	0,10 (0,73)	0,74 (0,87)	0,85 [0,70; 0,99]
Wo. 5	397/415 (95,7)	0,77 (1,02)	405/421 (96,2)	-0,03 (0,80)	0,81 (0,92)	0,88 [0,73; 1,02]
Wo. 6	390/415 (94,0)	0,90 (1,07)	401/421 (95,2)	0,15 (0,81)	0,75 (0,95)	0,79 [0,65; 0,94]
Wo. 7	387/415 (93,3)	0,74 (1,04)	398/421 (94,5)	-0,00 (0,86)	0,75 (0,95)	0,78 [0,64; 0,93]
Wo. 8	390/415 (94,0)	0,87 (1,05)	396/421 (94,1)	0,12 (0,89)	0,75 (0,97)	0,77 [0,63; 0,92]
Wo. 10	391/415 (94,2)	0,70 (1,03)	403/421 (95,7)	0,00 (0,99)	0,70 (1,01)	0,69 [0,55; 0,83]
Wo. 12	381/415 (91,8)	0,82 (1,03)	395/421 (93,8)	0,17 (1,05)	0,65 (1,04)	0,62 [0,48; 0,77]
Wo. 14	378/415 (91,1)	0,58 (1,05)	395/421 (93,8)	0,02 (1,07)	0,56 (1,06)	0,53 [0,39; 0,67]
Wo. 16	377/415 (90,8)	0,70 (1,04)	393/421 (93,3)	0,28 (1,12)	0,42 (1,08)	0,39 [0,25; 0,53]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 18	371/415 (89,4)	0,46 (1,02)	390/421 (92,6)	0,05 (1,05)	0,41 (1,03)	0,40 [0,26; 0,54]
Wo. 20	371/415 (89,4)	0,58 (1,03)	390/421 (92,6)	0,24 (1,02)	0,35 (1,03)	0,34 [0,20; 0,48]
Wo. 22	360/415 (86,7)	0,37 (0,99)	391/421 (92,9)	0,10 (1,00)	0,26 (0,99)	0,27 [0,12; 0,41]
Wo. 24	352/415 (84,8)	0,35 (0,98)	385/421 (91,4)	0,11 (0,97)	0,25 (0,97)	0,25 [0,11; 0,40]
Wo. 26	350/415 (84,3)	0,42 (0,94)	383/421 (91,0)	0,11 (1,02)	0,32 (0,98)	0,32 [0,18; 0,47]
Wo. 28	354/415 (85,3)	0,63 (0,95)	386/421 (91,7)	0,37 (1,07)	0,26 (1,01)	0,26 [0,12; 0,41]
Wo. 30	348/415 (83,9)	0,40 (0,97)	376/421 (89,3)	0,14 (1,04)	0,26 (1,00)	0,26 [0,11; 0,41]
Wo. 32	341/415 (82,2)	0,36 (0,91)	370/421 (87,9)	0,14 (1,12)	0,23 (1,02)	0,22 [0,07; 0,37]
Wo. 34	338/415 (81,4)	0,42 (0,96)	369/421 (87,6)	0,11 (1,05)	0,32 (1,01)	0,31 [0,16; 0,46]
Wo. 36	336/415 (81,0)	0,55 (0,93)	364/421 (86,5)	0,29 (1,10)	0,27 (1,02)	0,26 [0,11; 0,41]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-28: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 1	193/204 (94,6)	-0,02 (0,63)	95/101 (94,1)	-0,23 (0,59)	0,22 (0,62)	0,35 [0,10; 0,60]
Wo. 2	193/204 (94,6)	0,34 (0,78)	96/101 (95,0)	-0,09 (0,76)	0,42 (0,77)	0,55 [0,30; 0,80]
Wo. 3	190/204 (93,1)	0,60 (0,94)	95/101 (94,1)	-0,12 (0,68)	0,72 (0,86)	0,83 [0,57; 1,08]
Wo. 4	185/204 (90,7)	0,96 (1,21)	94/101 (93,1)	-0,01 (0,80)	0,97 (1,09)	0,89 [0,63; 1,14]

Studie FGCL-4592-806 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 6	184/204 (90,2)	1,11 (1,18)	97/101 (96,0)	-0,04 (0,89)	1,15 (1,09)	1,05 [0,79; 1,31]
Wo. 8	182/204 (89,2)	1,20 (1,13)	95/101 (94,1)	0,07 (0,96)	1,13 (1,07)	1,05 [0,79; 1,32]
Wo. 10	178/204 (87,3)	1,15 (1,20)	97/101 (96,0)	0,24 (1,18)	0,91 (1,19)	0,76 [0,51; 1,02]
Wo. 12	170/204 (83,3)	1,07 (1,10)	97/101 (96,0)	0,29 (1,15)	0,79 (1,12)	0,70 [0,45; 0,96]
Wo. 14	170/204 (83,3)	1,11 (1,09)	95/101 (94,1)	0,38 (1,07)	0,73 (1,09)	0,67 [0,41; 0,93]
Wo. 16	169/204 (82,8)	0,96 (1,10)	94/101 (93,1)	0,54 (1,02)	0,42 (1,07)	0,40 [0,14; 0,65]
Wo. 18	165/204 (80,9)	1,03 (1,10)	92/101 (91,1)	0,58 (0,99)	0,44 (1,06)	0,42 [0,16; 0,67]
Wo. 20	162/204 (79,4)	0,83 (1,07)	94/101 (93,1)	0,54 (1,08)	0,29 (1,07)	0,27 [0,02; 0,53]
Wo. 22	163/204 (79,9)	0,71 (1,12)	93/101 (92,1)	0,48 (1,03)	0,23 (1,09)	0,21 [-0,05; 0,46]
Wo. 24	159/204 (77,9)	0,77 (1,17)	91/101 (90,1)	0,56 (1,15)	0,22 (1,16)	0,19 [-0,07; 0,44]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-29: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 1	144/151 (95,4)	0,07 (0,52)	147/152 (96,7)	-0,07 (0,48)	0,14 (0,50)	0,29 [0,06; 0,52]
Wo. 2	144/151 (95,4)	0,18 (0,65)	148/152 (97,4)	0,02 (0,59)	0,16 (0,62)	0,26 [0,03; 0,49]
Wo. 3	142/151 (94,0)	0,26 (0,86)	146/152 (96,1)	-0,02 (0,61)	0,28 (0,74)	0,38 [0,15; 0,61]
Wo. 4	143/151 (94,7)	0,27 (0,89)	145/152 (95,4)	0,01 (0,64)	0,26 (0,78)	0,33 [0,10; 0,56]

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 5	141/151 (93,4)	0,20 (0,90)	145/152 (95,4)	0,01 (0,71)	0,19 (0,81)	0,24 [0,00; 0,47]
Wo. 6	140/151 (92,7)	0,14 (0,97)	143/152 (94,1)	0,03 (0,75)	0,10 (0,87)	0,12 [-0,11; 0,35]
Wo. 7	136/151 (90,1)	0,14 (0,90)	143/152 (94,1)	0,04 (0,80)	0,11 (0,85)	0,13 [-0,11; 0,36]
Wo. 8	135/151 (89,4)	0,13 (0,93)	142/152 (93,4)	0,12 (0,83)	0,01 (0,88)	0,01 [-0,23; 0,24]
Wo. 9	134/151 (88,7)	0,02 (0,93)	142/152 (93,4)	0,09 (0,87)	-0,07 (0,90)	-0,08 [-0,31; 0,16]
Wo. 10	130/151 (86,1)	0,09 (0,97)	141/152 (92,8)	0,12 (0,86)	-0,03 (0,92)	-0,03 [-0,27; 0,20]
Wo. 11	133/151 (88,1)	0,05 (0,93)	142/152 (93,4)	0,01 (0,93)	0,03 (0,93)	0,04 [-0,20; 0,27]
Wo. 12	133/151 (88,1)	0,06 (0,92)	140/152 (92,1)	0,08 (0,94)	-0,02 (0,93)	-0,03 [-0,26; 0,21]
Wo. 13	130/151 (86,1)	0,11 (0,88)	139/152 (91,4)	0,05 (0,91)	0,06 (0,90)	0,07 [-0,17; 0,31]
Wo. 14	128/151 (84,8)	0,08 (0,89)	138/152 (90,8)	0,05 (0,94)	0,03 (0,92)	0,03 [-0,21; 0,27]
Wo. 15	127/151 (84,1)	0,10 (0,89)	138/152 (90,8)	0,02 (0,96)	0,08 (0,93)	0,09 [-0,15; 0,33]
Wo. 16	125/151 (82,8)	0,10 (0,92)	135/152 (88,8)	-0,03 (0,94)	0,13 (0,93)	0,14 [-0,11; 0,38]
Wo. 17	123/151 (81,5)	0,03 (0,86)	137/152 (90,1)	-0,01 (0,94)	0,03 (0,91)	0,04 [-0,21; 0,28]
Wo. 18	121/151 (80,1)	-0,00 (0,83)	133/152 (87,5)	-0,04 (0,97)	0,04 (0,91)	0,04 [-0,20; 0,29]
Wo. 19	119/151 (78,8)	0,03 (0,84)	131/152 (86,2)	-0,03 (0,90)	0,06 (0,87)	0,07 [-0,18; 0,32]
Wo. 20	118/151 (78,1)	-0,02 (0,83)	132/152 (86,8)	-0,03 (0,95)	0,00 (0,90)	0,00 [-0,25; 0,25]
Wo. 21	117/151 (77,5)	-0,11 (0,91)	128/152 (84,2)	-0,05 (0,91)	-0,06 (0,91)	-0,07 [-0,32; 0,18]
Wo. 22	114/151 (75,5)	-0,12 (0,89)	126/152 (82,9)	-0,12 (0,86)	-0,00 (0,87)	-0,00 [-0,26; 0,25]
Wo. 23	112/151 (74,2)	-0,09 (0,86)	126/152 (82,9)	-0,09 (0,88)	0,00 (0,87)	0,01 [-0,25; 0,26]
Wo. 24	46/151 (30,5)	-0,41 (0,92)	48/152 (31,6)	-0,02 (0,92)	-0,39 (0,92)	-0,42 [-0,82; -0,01]

Studie 1517-CL-0307 **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-30: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 1	71/98 (72,4)	-0,08 (0,44)	29/32 (90,6)	-0,07 (0,33)	-0,01 (0,41)	-0,04 [-0,46; 0,39]
Wo. 2	71/98 (72,4)	0,19 (0,59)	30/32 (93,8)	0,09 (0,43)	0,10 (0,55)	0,18 [-0,25; 0,60]
Wo. 3	69/98 (70,4)	0,40 (0,68)	29/32 (90,6)	0,26 (0,60)	0,14 (0,66)	0,21 [-0,22; 0,64]
Wo. 4	70/98 (71,4)	0,61 (0,79)	28/32 (87,5)	0,42 (0,58)	0,19 (0,74)	0,25 [-0,18; 0,69]
Wo. 5	69/98 (70,4)	0,80 (0,87)	28/32 (87,5)	0,75 (0,74)	0,05 (0,84)	0,06 [-0,38; 0,49]
Wo. 6	68/98 (69,4)	1,04 (1,01)	28/32 (87,5)	0,74 (0,71)	0,30 (0,93)	0,32 [-0,12; 0,76]
Wo. 7	68/98 (69,4)	1,04 (1,00)	29/32 (90,6)	0,81 (0,92)	0,23 (0,98)	0,24 [-0,20; 0,67]
Wo. 8	68/98 (69,4)	1,21 (1,03)	29/32 (90,6)	0,90 (0,87)	0,31 (0,98)	0,31 [-0,12; 0,74]
Wo. 9	68/98 (69,4)	1,39 (1,02)	29/32 (90,6)	1,01 (0,97)	0,38 (1,01)	0,37 [-0,06; 0,81]
Wo. 10	67/98 (68,4)	1,47 (1,05)	28/32 (87,5)	1,30 (0,87)	0,17 (1,00)	0,17 [-0,27; 0,61]
Wo. 11	68/98 (69,4)	1,59 (1,05)	29/32 (90,6)	1,27 (1,08)	0,32 (1,06)	0,30 [-0,13; 0,73]
Wo. 12	67/98 (68,4)	1,69 (1,14)	29/32 (90,6)	1,30 (1,17)	0,39 (1,15)	0,33 [-0,10; 0,77]
Wo. 13	66/98 (67,3)	1,69 (1,06)	29/32 (90,6)	1,36 (1,07)	0,33 (1,06)	0,31 [-0,12; 0,75]
Wo. 14	64/98 (65,3)	1,85 (1,12)	29/32 (90,6)	1,48 (1,15)	0,37 (1,13)	0,33 [-0,11; 0,76]

Studie 1517-CL-0304 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 15	64/98 (65,3)	1,72 (1,07)	29/32 (90,6)	1,37 (1,12)	0,35 (1,09)	0,32 [-0,12; 0,76]
Wo. 16	64/98 (65,3)	1,75 (1,10)	28/32 (87,5)	1,50 (1,15)	0,25 (1,11)	0,22 [-0,22; 0,66]
Wo. 17	61/98 (62,2)	1,59 (0,96)	26/32 (81,2)	1,47 (1,08)	0,12 (1,00)	0,12 [-0,34; 0,58]
Wo. 18	59/98 (60,2)	1,55 (0,95)	27/32 (84,4)	1,53 (1,14)	0,01 (1,01)	0,01 [-0,44; 0,46]
Wo. 19	59/98 (60,2)	1,41 (0,90)	26/32 (81,2)	1,47 (1,06)	-0,05 (0,95)	-0,05 [-0,51; 0,40]
Wo. 20	57/98 (58,2)	1,45 (1,00)	27/32 (84,4)	1,53 (1,05)	-0,08 (1,02)	-0,07 [-0,53; 0,38]
Wo. 21	58/98 (59,2)	1,31 (0,98)	27/32 (84,4)	1,48 (1,14)	-0,17 (1,03)	-0,17 [-0,62; 0,29]
Wo. 22	56/98 (57,1)	1,38 (0,92)	24/32 (75,0)	1,45 (0,84)	-0,07 (0,89)	-0,08 [-0,55; 0,39]
Wo. 23	54/98 (55,1)	1,39 (0,90)	24/32 (75,0)	1,38 (0,97)	0,01 (0,92)	0,02 [-0,46; 0,49]
Wo. 24	53/98 (54,1)	1,49 (0,92)	0/32 (0,0)	n. e. (n. e.)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.; n. e.]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-31: Ergebnisse für „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline bis zu Wo. 24" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054

Studie ChiCTR 2000035054 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	N[a]	MW (SD)	N[a]	MW (SD)	MWD (SD) [95%-KI]	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 24	86	2,5 (0,2)	43	2,2 (0,2)	0,2 (0,3) [- 0,3; 0,8]	n. d.[c]

a: Anzahl Patienten im Analyseset
b: Eigene Berechnung
c: Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der MW (SD) im Rahmen der Publikation von Hou et al. 2021 wurde die Berechnung des Hedges' g nicht durchgeführt.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mittlerer Hb-Wert (g/dl) über eine achtwöchige Erhaltungsphase

Tabelle Anhang 4G-32: Ergebnisse für „Mittlerer Hb-Wert (g/dl) über eine achtwöchige Erhaltungsphase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
DOLOMITES (1517-CL-0610)[c]	285/323 (88,2)	11,43 (0,90)	264/293 (90,1)	11,37 (0,87)	0,06 (0,88)	0,07 [-0,10; 0,24]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse[c]	283/323 (87,6)	11,42 (0,89)	264/293 (90,1)	11,36 (0,86)	0,06 (0,88)	0,07 [-0,10; 0,23]
1517-CL-0310[d]	110/132 (83,3)	11,10 (0,56)	121/131 (92,4)	11,21 (0,65)	-0,11 (0,61)	-0,18 [-0,44; 0,08]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)[c]	425/522 (81,4)	11,13 (1,02)	427/521 (82,0)	10,89 (1,04)	0,24 (1,03)	0,23 [0,10; 0,37]
ROCKIES (D5740C00002)[c]	819/1.051 (77,9)	10,85 (1,00)	899/1.055 (85,2)	10,74 (1,09)	0,10 (1,05)	0,10 [0,00; 0,19]
SIERRAS (FGCL-4592-064)[c]	281/370 (75,9)	10,86 (0,88)	313/371 (84,4)	10,30 (0,78)	0,56 (0,83)	0,68 [0,51; 0,84]
PYRENEES (1517-CL-0613)[c]	360/415 (86,7)	11,23 (0,67)	391/421 (92,9)	10,97 (0,77)	0,26 (0,72)	0,36 [0,21; 0,50]
FGCL-4592-806[d]	170/204 (83,3)	11,30 (0,77)	94/101 (93,1)	11,01 (0,78)	0,28 (0,77)	0,37 [0,12; 0,62]
1517-CL-0307[d]	126/151 (83,4)	11,00 (0,61)	137/152 (90,1)	10,94 (0,56)	0,05 (0,58)	0,09 [-0,15; 0,33]
1517-CL-0304[d]	64/98 (65,3)	10,41 (0,76)	28/32 (87,5)	10,30 (0,83)	0,11 (0,79)	0,14 [-0,30; 0,58]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Wo. 28 bis 36
d: Wo. 16 bis 24

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten

Tabelle Anhang 4G-33: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	323/323 (100,0)	9,55 (0,75)	293/293 (100,0)	9,55 (0,69)	-0,00 (0,72)	-0,00 [-0,16; 0,16]
Wo. 1	308/323 (95,4)	9,95 (0,99)	271/293 (92,5)	9,85 (0,95)	0,10 (0,97)	0,11 [-0,06; 0,27]
Wo. 2	312/323 (96,6)	10,44 (1,00)	282/293 (96,2)	10,15 (0,94)	0,29 (0,97)	0,30 [0,14; 0,46]
Wo. 4	309/323 (95,7)	11,07 (1,20)	281/293 (95,9)	10,65 (1,08)	0,42 (1,15)	0,37 [0,21; 0,53]
Wo. 6	303/323 (93,8)	11,44 (1,17)	274/293 (93,5)	11,00 (1,15)	0,45 (1,16)	0,38 [0,22; 0,55]
Wo. 8	298/323 (92,3)	11,66 (1,23)	272/293 (92,8)	11,29 (1,19)	0,37 (1,21)	0,31 [0,14; 0,47]
Wo. 10	297/323 (92,0)	11,55 (1,14)	263/293 (89,8)	11,19 (1,11)	0,36 (1,13)	0,32 [0,15; 0,48]
Wo. 12	282/323 (87,3)	11,98 (1,10)	261/293 (89,1)	11,61 (1,22)	0,36 (1,16)	0,31 [0,15; 0,48]
Wo. 14	284/323 (87,9)	11,59 (0,96)	265/293 (90,4)	11,36 (1,18)	0,23 (1,07)	0,22 [0,05; 0,39]
Wo. 16	280/323 (86,7)	11,87 (0,98)	263/293 (89,8)	11,62 (1,14)	0,25 (1,06)	0,24 [0,07; 0,40]
Wo. 18	278/323 (86,1)	11,47 (0,88)	258/293 (88,1)	11,22 (1,02)	0,25 (0,95)	0,26 [0,09; 0,43]
Wo. 20	275/323 (85,1)	11,67 (0,86)	261/293 (89,1)	11,49 (1,11)	0,18 (0,99)	0,18 [0,01; 0,35]
Wo. 22	271/323 (83,9)	11,21 (0,87)	257/293 (87,7)	11,24 (1,01)	-0,02 (0,94)	-0,03 [-0,20; 0,14]
Wo. 24	279/323 (86,4)	11,11 (0,94)	250/293 (85,3)	11,17 (0,93)	-0,06 (0,93)	-0,06 [-0,23; 0,11]
Wo. 28	271/323 (83,9)	11,42 (1,03)	248/293 (84,6)	11,48 (0,95)	-0,06 (0,99)	-0,06 [-0,23; 0,11]
Wo. 32	262/323 (81,1)	11,36 (0,96)	247/293 (84,3)	11,28 (0,97)	0,09 (0,97)	0,09 [-0,09; 0,26]
Wo. 36	255/323 (78,9)	11,57 (0,90)	243/293 (82,9)	11,38 (1,07)	0,19 (0,99)	0,19 [0,01; 0,36]
Wo. 28 bis 36[c]	285/323 (88,2)	11,43 (0,90)	264/293 (90,1)	11,37 (0,87)	0,06 (0,88)	0,07 [-0,10; 0,24]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-34: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	323/323 (100,0)	9,55 (0,75)	293/293 (100,0)	9,55 (0,69)	-0,00 (0,72)	-0,00 [-0,16; 0,16]
Wo. 1	308/323 (95,4)	9,95 (0,99)	271/293 (92,5)	9,85 (0,95)	0,10 (0,97)	0,11 [-0,06; 0,27]
Wo. 2	312/323 (96,6)	10,44 (1,00)	282/293 (96,2)	10,15 (0,94)	0,29 (0,97)	0,30 [0,14; 0,46]
Wo. 4	309/323 (95,7)	11,07 (1,20)	281/293 (95,9)	10,65 (1,08)	0,42 (1,15)	0,37 [0,21; 0,53]
Wo. 6	303/323 (93,8)	11,44 (1,17)	274/293 (93,5)	11,00 (1,15)	0,45 (1,16)	0,38 [0,22; 0,55]
Wo. 8	298/323 (92,3)	11,66 (1,23)	272/293 (92,8)	11,29 (1,19)	0,37 (1,21)	0,31 [0,14; 0,47]
Wo. 10	297/323 (92,0)	11,55 (1,14)	263/293 (89,8)	11,19 (1,11)	0,36 (1,13)	0,32 [0,15; 0,48]
Wo. 12	282/323 (87,3)	11,98 (1,10)	261/293 (89,1)	11,61 (1,22)	0,36 (1,16)	0,31 [0,15; 0,48]
Wo. 14	284/323 (87,9)	11,59 (0,96)	265/293 (90,4)	11,36 (1,18)	0,23 (1,07)	0,22 [0,05; 0,39]
Wo. 16	280/323 (86,7)	11,87 (0,98)	263/293 (89,8)	11,62 (1,14)	0,25 (1,06)	0,24 [0,07; 0,40]
Wo. 18	278/323 (86,1)	11,47 (0,88)	258/293 (88,1)	11,22 (1,02)	0,25 (0,95)	0,26 [0,09; 0,43]
Wo. 20	274/323 (84,8)	11,66 (0,86)	261/293 (89,1)	11,49 (1,11)	0,17 (0,99)	0,17 [0,00; 0,34]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 22	270/323 (83,6)	11,21 (0,87)	257/293 (87,7)	11,24 (1,01)	-0,03 (0,94)	-0,03 [-0,20; 0,14]
Wo. 24	277/323 (85,8)	11,10 (0,93)	250/293 (85,3)	11,17 (0,93)	-0,07 (0,93)	-0,08 [-0,25; 0,09]
Wo. 28	269/323 (83,3)	11,41 (1,02)	248/293 (84,6)	11,48 (0,95)	-0,07 (0,99)	-0,07 [-0,24; 0,10]
Wo. 32	260/323 (80,5)	11,36 (0,96)	247/293 (84,3)	11,28 (0,97)	0,08 (0,97)	0,08 [-0,09; 0,25]
Wo. 36	251/323 (77,7)	11,55 (0,88)	240/293 (81,9)	11,36 (1,05)	0,19 (0,97)	0,20 [0,02; 0,37]
Wo. 28 bis 36[c]	283/323 (87,6)	11,42 (0,89)	264/293 (90,1)	11,36 (0,86)	0,06 (0,88)	0,07 [-0,10; 0,23]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-35: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	132/132 (100,0)	10,98 (0,57)	131/131 (100,0)	10,96 (0,52)	0,01 (0,55)	0,03 [-0,21; 0,27]
Wo. 2	125/132 (94,7)	11,46 (0,93)	131/131 (100,0)	10,94 (0,83)	0,52 (0,88)	0,59 [0,34; 0,84]
Wo. 4	122/132 (92,4)	11,77 (0,91)	127/131 (96,9)	11,10 (0,80)	0,66 (0,85)	0,78 [0,52; 1,03]
Wo. 6	120/132 (90,9)	11,77 (0,81)	127/131 (96,9)	11,20 (0,73)	0,57 (0,77)	0,74 [0,49; 1,00]
Wo. 8	119/132 (90,2)	11,86 (0,81)	126/131 (96,2)	11,46 (0,72)	0,40 (0,77)	0,53 [0,27; 0,78]
Wo. 10	116/132 (87,9)	11,51 (0,69)	124/131 (94,7)	11,36 (0,64)	0,15 (0,67)	0,22 [-0,03; 0,47]

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 12	115/132 (87,1)	11,49 (0,69)	122/131 (93,1)	11,39 (0,68)	0,10 (0,68)	0,15 [-0,10; 0,41]
Wo. 14	113/132 (85,6)	11,19 (0,74)	123/131 (93,9)	11,27 (0,67)	-0,08 (0,71)	-0,11 [-0,37; 0,14]
Wo. 16	109/132 (82,6)	11,21 (0,71)	121/131 (92,4)	11,37 (0,79)	-0,16 (0,75)	-0,21 [-0,47; 0,05]
Wo. 18	106/132 (80,3)	11,05 (0,69)	118/131 (90,1)	11,21 (0,69)	-0,16 (0,69)	-0,23 [-0,49; 0,03]
Wo. 20	102/132 (77,3)	11,06 (0,78)	117/131 (89,3)	11,30 (0,67)	-0,24 (0,72)	-0,34 [-0,60; -0,07]
Wo. 22	96/132 (72,7)	11,01 (0,80)	115/131 (87,8)	11,04 (0,75)	-0,03 (0,77)	-0,03 [-0,30; 0,24]
Wo. 24	24/132 (18,2)	11,29 (0,99)	0/131 (0,0)	n. e. (n. e.)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.; n. e.]
Wo. 16 bis 24[c]	110/132 (83,3)	11,10 (0,56)	121/131 (92,4)	11,21 (0,65)	-0,11 (0,61)	-0,18 [-0,44; 0,08]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-36: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	522/522 (100,0)	8,43 (1,04)	521/521 (100,0)	8,46 (0,96)	-0,03 (1,00)	-0,03 [-0,15; 0,09]
Wo. 1	495/522 (94,8)	8,79 (1,30)	484/521 (92,9)	8,77 (1,13)	0,02 (1,22)	0,01 [-0,11; 0,14]
Wo. 2	494/522 (94,6)	9,27 (1,38)	480/521 (92,1)	9,16 (1,19)	0,11 (1,29)	0,09 [-0,04; 0,21]
Wo. 3	478/522 (91,6)	9,67 (1,41)	473/521 (90,8)	9,48 (1,20)	0,18 (1,31)	0,14 [0,01; 0,27]

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 4	485/522 (92,9)	10,08 (1,49)	469/521 (90,0)	9,83 (1,33)	0,26 (1,42)	0,18 [0,05; 0,31]
Wo. 6	473/522 (90,6)	10,40 (1,45)	474/521 (91,0)	10,17 (1,31)	0,23 (1,38)	0,17 [0,04; 0,29]
Wo. 8	480/522 (92,0)	10,88 (1,50)	477/521 (91,6)	10,62 (1,32)	0,26 (1,41)	0,18 [0,06; 0,31]
Wo. 10	470/522 (90,0)	10,91 (1,39)	471/521 (90,4)	10,72 (1,24)	0,19 (1,31)	0,15 [0,02; 0,28]
Wo. 12	468/522 (89,7)	11,13 (1,33)	461/521 (88,5)	10,99 (1,21)	0,14 (1,27)	0,11 [-0,02; 0,24]
Wo. 14	454/522 (87,0)	11,08 (1,27)	462/521 (88,7)	10,88 (1,14)	0,20 (1,21)	0,17 [0,04; 0,30]
Wo. 16	445/522 (85,2)	11,15 (1,24)	455/521 (87,3)	10,96 (1,19)	0,19 (1,22)	0,16 [0,03; 0,29]
Wo. 18	445/522 (85,2)	11,07 (1,18)	451/521 (86,6)	10,92 (1,12)	0,15 (1,15)	0,13 [0,00; 0,26]
Wo. 20	445/522 (85,2)	11,13 (1,19)	436/521 (83,7)	10,98 (1,14)	0,15 (1,16)	0,13 [-0,00; 0,26]
Wo. 22	431/522 (82,6)	10,91 (1,12)	421/521 (80,8)	10,81 (1,08)	0,10 (1,10)	0,09 [-0,04; 0,23]
Wo. 24	427/522 (81,8)	10,95 (1,10)	428/521 (82,1)	10,77 (1,11)	0,17 (1,10)	0,16 [0,02; 0,29]
Wo. 28	406/522 (77,8)	11,14 (1,18)	409/521 (78,5)	10,91 (1,21)	0,23 (1,20)	0,19 [0,05; 0,33]
Wo. 32	392/522 (75,1)	11,14 (1,13)	399/521 (76,6)	10,85 (1,13)	0,29 (1,13)	0,26 [0,12; 0,40]
Wo. 36	372/522 (71,3)	11,29 (1,04)	384/521 (73,7)	10,94 (1,27)	0,35 (1,16)	0,30 [0,16; 0,44]
Wo. 28 bis 36[c]	425/522 (81,4)	11,13 (1,02)	427/521 (82,0)	10,89 (1,04)	0,24 (1,03)	0,23 [0,10; 0,37]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-37: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 0	1.051/1.051 (100,0)	9,99 (1,20)	1.055/1.055 (100,0)	10,02 (1,24)	-0,03 (1,22)	-0,02 [-0,11; 0,06]
Wo. 2	1.000/1.051 (95,1)	10,40 (1,32)	998/1.055 (94,6)	10,24 (1,32)	0,17 (1,32)	0,13 [0,04; 0,21]
Wo. 4	979/1.051 (93,1)	10,93 (1,43)	981/1.055 (93,0)	10,57 (1,28)	0,36 (1,36)	0,26 [0,17; 0,35]
Wo. 6	954/1.051 (90,8)	11,07 (1,35)	996/1.055 (94,4)	10,69 (1,30)	0,38 (1,32)	0,29 [0,20; 0,38]
Wo. 8	944/1.051 (89,8)	11,18 (1,36)	961/1.055 (91,1)	10,88 (1,32)	0,30 (1,34)	0,23 [0,13; 0,32]
Wo. 10	924/1.051 (87,9)	11,12 (1,28)	958/1.055 (90,8)	10,87 (1,27)	0,25 (1,28)	0,19 [0,10; 0,28]
Wo. 12	910/1.051 (86,6)	11,17 (1,23)	943/1.055 (89,4)	10,97 (1,28)	0,19 (1,26)	0,15 [0,06; 0,24]
Wo. 14	898/1.051 (85,4)	11,07 (1,22)	937/1.055 (88,8)	10,88 (1,25)	0,19 (1,23)	0,15 [0,06; 0,24]
Wo. 16	887/1.051 (84,4)	10,98 (1,17)	943/1.055 (89,4)	10,85 (1,25)	0,13 (1,21)	0,10 [0,01; 0,20]
Wo. 18	871/1.051 (82,9)	10,92 (1,09)	924/1.055 (87,6)	10,79 (1,20)	0,13 (1,15)	0,11 [0,02; 0,20]
Wo. 20	862/1.051 (82,0)	10,84 (1,11)	921/1.055 (87,3)	10,76 (1,18)	0,08 (1,15)	0,07 [-0,02; 0,16]
Wo. 24	829/1.051 (78,9)	10,87 (1,18)	893/1.055 (84,6)	10,79 (1,22)	0,08 (1,20)	0,07 [-0,03; 0,16]
Wo. 28	805/1.051 (76,6)	10,82 (1,15)	882/1.055 (83,6)	10,70 (1,19)	0,12 (1,17)	0,10 [0,01; 0,20]
Wo. 32	772/1.051 (73,5)	10,88 (1,20)	854/1.055 (80,9)	10,78 (1,21)	0,09 (1,20)	0,08 [-0,02; 0,17]
Wo. 36	748/1.051 (71,2)	10,92 (1,18)	831/1.055 (78,8)	10,80 (1,27)	0,12 (1,23)	0,10 [-0,00; 0,20]
Wo. 28 bis 36[c]	819/1.051 (77,9)	10,85 (1,00)	899/1.055 (85,2)	10,74 (1,09)	0,10 (1,05)	0,10 [0,00; 0,19]

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-38: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	370/370 (100,0)	10,30 (0,66)	371/371 (100,0)	10,31 (0,66)	-0,01 (0,66)	-0,02 [-0,16; 0,12]
Wo. 1	342/370 (92,4)	10,60 (0,90)	357/371 (96,2)	10,50 (0,88)	0,10 (0,89)	0,11 [-0,04; 0,26]
Wo. 2	347/370 (93,8)	10,69 (0,90)	354/371 (95,4)	10,54 (0,88)	0,15 (0,89)	0,16 [0,02; 0,31]
Wo. 4	346/370 (93,5)	10,95 (1,19)	357/371 (96,2)	10,51 (0,88)	0,43 (1,05)	0,41 [0,27; 0,56]
Wo. 6	336/370 (90,8)	11,06 (1,21)	350/371 (94,3)	10,50 (0,87)	0,55 (1,05)	0,52 [0,37; 0,68]
Wo. 8	328/370 (88,6)	11,13 (1,16)	342/371 (92,2)	10,49 (0,88)	0,64 (1,03)	0,63 [0,47; 0,78]
Wo. 10	312/370 (84,3)	10,95 (1,06)	343/371 (92,5)	10,29 (0,89)	0,65 (0,98)	0,67 [0,51; 0,82]
Wo. 12	312/370 (84,3)	11,06 (1,07)	343/371 (92,5)	10,40 (0,97)	0,66 (1,02)	0,64 [0,49; 0,80]
Wo. 14	302/370 (81,6)	10,89 (1,01)	337/371 (90,8)	10,22 (0,87)	0,67 (0,94)	0,71 [0,55; 0,87]
Wo. 16	300/370 (81,1)	11,05 (1,06)	327/371 (88,1)	10,36 (0,89)	0,69 (0,97)	0,71 [0,55; 0,87]
Wo. 18	294/370 (79,5)	10,87 (1,06)	323/371 (87,1)	10,24 (0,91)	0,63 (0,98)	0,64 [0,48; 0,81]
Wo. 20	293/370 (79,2)	11,03 (1,04)	313/371 (84,4)	10,40 (0,96)	0,63 (1,00)	0,63 [0,47; 0,79]

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 22	283/370 (76,5)	10,90 (1,03)	299/371 (80,6)	10,21 (0,88)	0,69 (0,95)	0,72 [0,56; 0,89]
Wo. 24	285/370 (77,0)	10,85 (0,98)	303/371 (81,7)	10,26 (0,86)	0,59 (0,92)	0,65 [0,48; 0,81]
Wo. 28	279/370 (75,4)	10,99 (0,96)	299/371 (80,6)	10,38 (0,87)	0,62 (0,91)	0,67 [0,51; 0,84]
Wo. 32	270/370 (73,0)	10,82 (1,05)	299/371 (80,6)	10,22 (0,94)	0,60 (0,99)	0,61 [0,44; 0,78]
Wo. 36	261/370 (70,5)	10,80 (1,06)	288/371 (77,6)	10,30 (0,91)	0,49 (0,99)	0,50 [0,33; 0,67]
Wo. 28 bis 36[c]	281/370 (75,9)	10,86 (0,88)	313/371 (84,4)	10,30 (0,78)	0,56 (0,83)	0,68 [0,51; 0,84]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-39: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 0	414/415 (99,8)	10,75 (0,62)	420/421 (99,8)	10,78 (0,62)	-0,03 (0,62)	-0,04 [-0,18; 0,09]
Wo. 1	405/415 (97,6)	11,01 (0,89)	411/421 (97,6)	10,85 (0,85)	0,16 (0,87)	0,18 [0,04; 0,32]
Wo. 2	398/415 (95,9)	11,29 (0,96)	409/421 (97,1)	10,85 (0,84)	0,43 (0,90)	0,48 [0,34; 0,62]
Wo. 3	390/415 (94,0)	11,41 (1,01)	406/421 (96,4)	10,87 (0,84)	0,54 (0,93)	0,58 [0,44; 0,72]
Wo. 4	397/415 (95,7)	11,59 (1,06)	411/421 (97,6)	10,88 (0,89)	0,71 (0,98)	0,72 [0,58; 0,86]
Wo. 5	397/415 (95,7)	11,52 (1,05)	405/421 (96,2)	10,74 (0,86)	0,78 (0,96)	0,81 [0,67; 0,96]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 6	390/415 (94,0)	11,65 (1,05)	401/421 (95,2)	10,93 (0,86)	0,73 (0,96)	0,76 [0,61; 0,90]
Wo. 7	387/415 (93,3)	11,50 (1,01)	398/421 (94,5)	10,77 (0,87)	0,73 (0,94)	0,78 [0,63; 0,92]
Wo. 8	390/415 (94,0)	11,63 (0,98)	396/421 (94,1)	10,90 (0,88)	0,73 (0,93)	0,78 [0,63; 0,92]
Wo. 10	391/415 (94,2)	11,45 (0,94)	403/421 (95,7)	10,77 (0,92)	0,68 (0,93)	0,73 [0,59; 0,88]
Wo. 12	381/415 (91,8)	11,56 (0,94)	395/421 (93,8)	10,94 (0,95)	0,62 (0,94)	0,66 [0,51; 0,80]
Wo. 14	378/415 (91,1)	11,34 (0,95)	395/421 (93,8)	10,79 (0,93)	0,55 (0,94)	0,58 [0,44; 0,72]
Wo. 16	377/415 (90,8)	11,45 (0,96)	393/421 (93,3)	11,05 (0,96)	0,40 (0,96)	0,41 [0,27; 0,56]
Wo. 18	371/415 (89,4)	11,21 (0,94)	390/421 (92,6)	10,82 (0,86)	0,39 (0,90)	0,44 [0,29; 0,58]
Wo. 20	371/415 (89,4)	11,33 (0,92)	390/421 (92,6)	11,01 (0,88)	0,32 (0,90)	0,36 [0,22; 0,50]
Wo. 22	360/415 (86,7)	11,12 (0,86)	391/421 (92,9)	10,88 (0,86)	0,24 (0,86)	0,28 [0,13; 0,42]
Wo. 24	352/415 (84,8)	11,11 (0,85)	385/421 (91,4)	10,88 (0,85)	0,23 (0,85)	0,27 [0,12; 0,41]
Wo. 26	350/415 (84,3)	11,17 (0,84)	383/421 (91,0)	10,87 (0,91)	0,30 (0,88)	0,34 [0,20; 0,49]
Wo. 28	354/415 (85,3)	11,39 (0,86)	386/421 (91,7)	11,14 (0,93)	0,25 (0,90)	0,28 [0,14; 0,43]
Wo. 30	348/415 (83,9)	11,16 (0,85)	376/421 (89,3)	10,91 (0,89)	0,25 (0,87)	0,29 [0,14; 0,43]
Wo. 32	341/415 (82,2)	11,12 (0,81)	370/421 (87,9)	10,92 (0,96)	0,20 (0,89)	0,23 [0,08; 0,37]
Wo. 34	338/415 (81,4)	11,18 (0,82)	369/421 (87,6)	10,89 (0,91)	0,29 (0,87)	0,34 [0,19; 0,49]
Wo. 36	336/415 (81,0)	11,32 (0,82)	364/421 (86,5)	11,06 (0,92)	0,26 (0,87)	0,30 [0,15; 0,45]
Wo. 28 bis 36[c]	360/415 (86,7)	11,23 (0,67)	391/421 (92,9)	10,97 (0,77)	0,26 (0,72)	0,36 [0,21; 0,50]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-40: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 0	204/204 (100,0)	10,42 (0,69)	100/101 (99,0)	10,47 (0,73)	-0,05 (0,70)	-0,07 [-0,31; 0,17]
Wo. 1	193/204 (94,6)	10,41 (0,92)	95/101 (94,1)	10,22 (0,88)	0,19 (0,91)	0,21 [-0,04; 0,46]
Wo. 2	193/204 (94,6)	10,76 (1,01)	96/101 (95,0)	10,40 (1,08)	0,36 (1,04)	0,34 [0,10; 0,59]
Wo. 3	190/204 (93,1)	11,04 (1,11)	95/101 (94,1)	10,36 (0,93)	0,68 (1,06)	0,64 [0,39; 0,89]
Wo. 4	185/204 (90,7)	11,41 (1,27)	94/101 (93,1)	10,48 (1,03)	0,93 (1,20)	0,78 [0,52; 1,03]
Wo. 6	184/204 (90,2)	11,54 (1,25)	97/101 (96,0)	10,43 (0,98)	1,11 (1,16)	0,96 [0,70; 1,21]
Wo. 8	182/204 (89,2)	11,66 (1,08)	95/101 (94,1)	10,54 (1,01)	1,11 (1,06)	1,05 [0,79; 1,31]
Wo. 10	178/204 (87,3)	11,60 (1,10)	97/101 (96,0)	10,71 (1,25)	0,89 (1,16)	0,77 [0,52; 1,03]
Wo. 12	170/204 (83,3)	11,52 (0,96)	97/101 (96,0)	10,75 (1,12)	0,77 (1,02)	0,75 [0,50; 1,01]
Wo. 14	170/204 (83,3)	11,56 (0,94)	95/101 (94,1)	10,86 (1,03)	0,71 (0,97)	0,72 [0,47; 0,98]
Wo. 16	169/204 (82,8)	11,41 (0,95)	94/101 (93,1)	11,01 (0,96)	0,41 (0,95)	0,43 [0,17; 0,68]
Wo. 18	165/204 (80,9)	11,48 (0,94)	92/101 (91,1)	11,06 (0,85)	0,42 (0,91)	0,46 [0,20; 0,72]

Studie FGCL-4592-806 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 20	162/204 (79,4)	11,28 (0,90)	94/101 (93,1)	11,00 (0,88)	0,28 (0,89)	0,31 [0,06; 0,57]
Wo. 22	163/204 (79,9)	11,16 (0,95)	93/101 (92,1)	10,95 (0,81)	0,21 (0,90)	0,23 [-0,03; 0,48]
Wo. 24	159/204 (77,9)	11,21 (1,01)	91/101 (90,1)	11,03 (1,02)	0,19 (1,02)	0,18 [-0,07; 0,44]
Wo. 16 bis 24[c]	170/204 (83,3)	11,30 (0,77)	94/101 (93,1)	11,01 (0,78)	0,28 (0,77)	0,37 [0,12; 0,62]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-41: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	151/151 (100,0)	11,02 (0,56)	152/152 (100,0)	11,01 (0,60)	0,00 (0,58)	0,01 [-0,22; 0,23]
Wo. 1	144/151 (95,4)	11,09 (0,74)	147/152 (96,7)	10,95 (0,72)	0,14 (0,73)	0,18 [-0,05; 0,41]
Wo. 2	144/151 (95,4)	11,20 (0,80)	148/152 (97,4)	11,04 (0,76)	0,16 (0,78)	0,20 [-0,03; 0,43]
Wo. 3	142/151 (94,0)	11,29 (0,98)	146/152 (96,1)	10,99 (0,72)	0,29 (0,86)	0,34 [0,11; 0,57]
Wo. 4	143/151 (94,7)	11,29 (0,98)	145/152 (95,4)	11,03 (0,75)	0,27 (0,87)	0,31 [0,07; 0,54]
Wo. 5	141/151 (93,4)	11,22 (0,96)	145/152 (95,4)	11,02 (0,75)	0,20 (0,86)	0,23 [0,00; 0,47]
Wo. 6	140/151 (92,7)	11,17 (0,96)	143/152 (94,1)	11,06 (0,74)	0,11 (0,86)	0,13 [-0,10; 0,36]
Wo. 7	136/151 (90,1)	11,17 (0,91)	143/152 (94,1)	11,05 (0,74)	0,13 (0,82)	0,15 [-0,08; 0,39]

Studie 1517-CL-0307	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
Zeitpunkt	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 8	135/151 (89,4)	11,15 (0,89)	142/152 (93,4)	11,13 (0,72)	0,02 (0,81)	0,03 [-0,21; 0,26]
Wo. 9	134/151 (88,7)	11,05 (0,87)	142/152 (93,4)	11,10 (0,72)	-0,04 (0,80)	-0,05 [-0,29; 0,18]
Wo. 10	130/151 (86,1)	11,11 (0,85)	141/152 (92,8)	11,12 (0,70)	-0,01 (0,78)	-0,01 [-0,25; 0,22]
Wo. 11	133/151 (88,1)	11,08 (0,83)	142/152 (93,4)	11,03 (0,74)	0,05 (0,78)	0,07 [-0,17; 0,30]
Wo. 12	133/151 (88,1)	11,09 (0,81)	140/152 (92,1)	11,09 (0,73)	0,00 (0,77)	0,00 [-0,23; 0,24]
Wo. 13	130/151 (86,1)	11,15 (0,78)	139/152 (91,4)	11,06 (0,70)	0,10 (0,74)	0,13 [-0,11; 0,37]
Wo. 14	128/151 (84,8)	11,10 (0,79)	138/152 (90,8)	11,05 (0,71)	0,05 (0,75)	0,06 [-0,18; 0,30]
Wo. 15	127/151 (84,1)	11,13 (0,76)	138/152 (90,8)	11,01 (0,75)	0,11 (0,75)	0,15 [-0,09; 0,39]
Wo. 16	125/151 (82,8)	11,13 (0,81)	135/152 (88,8)	10,97 (0,73)	0,16 (0,77)	0,20 [-0,04; 0,45]
Wo. 17	123/151 (81,5)	11,07 (0,78)	137/152 (90,1)	10,98 (0,74)	0,09 (0,76)	0,11 [-0,13; 0,36]
Wo. 18	121/151 (80,1)	11,03 (0,70)	133/152 (87,5)	10,95 (0,71)	0,08 (0,71)	0,12 [-0,13; 0,36]
Wo. 19	119/151 (78,8)	11,07 (0,69)	131/152 (86,2)	10,97 (0,65)	0,10 (0,67)	0,15 [-0,10; 0,39]
Wo. 20	118/151 (78,1)	11,01 (0,68)	132/152 (86,8)	10,97 (0,74)	0,05 (0,71)	0,06 [-0,18; 0,31]
Wo. 21	117/151 (77,5)	10,92 (0,74)	128/152 (84,2)	10,95 (0,68)	-0,03 (0,71)	-0,04 [-0,29; 0,21]
Wo. 22	114/151 (75,5)	10,92 (0,74)	126/152 (82,9)	10,90 (0,63)	0,02 (0,69)	0,03 [-0,23; 0,28]
Wo. 23	112/151 (74,2)	10,94 (0,68)	126/152 (82,9)	10,92 (0,67)	0,02 (0,68)	0,03 [-0,22; 0,28]
Wo. 24	46/151 (30,5)	10,75 (0,81)	48/152 (31,6)	10,93 (0,72)	-0,18 (0,76)	-0,24 [-0,64; 0,16]
Wo. 16 bis 24[c]	126/151 (83,4)	11,00 (0,61)	137/152 (90,1)	10,94 (0,56)	0,05 (0,58)	0,09 [-0,15; 0,33]

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt. a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-42: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 0	96/98 (98,0)	8,83 (0,47)	32/32 (100,0)	8,80 (0,51)	0,03 (0,48)	0,06 [-0,33; 0,46]
Wo. 1	71/98 (72,4)	8,86 (0,50)	29/32 (90,6)	8,78 (0,47)	0,08 (0,49)	0,16 [-0,27; 0,59]
Wo. 2	71/98 (72,4)	9,13 (0,62)	30/32 (93,8)	8,94 (0,48)	0,19 (0,58)	0,33 [-0,10; 0,75]
Wo. 3	69/98 (70,4)	9,34 (0,68)	29/32 (90,6)	9,15 (0,62)	0,19 (0,66)	0,28 [-0,15; 0,72]
Wo. 4	70/98 (71,4)	9,55 (0,77)	28/32 (87,5)	9,29 (0,61)	0,26 (0,73)	0,35 [-0,09; 0,79]
Wo. 5	69/98 (70,4)	9,74 (0,88)	28/32 (87,5)	9,61 (0,65)	0,12 (0,82)	0,15 [-0,29; 0,59]
Wo. 6	68/98 (69,4)	9,98 (0,97)	28/32 (87,5)	9,59 (0,54)	0,39 (0,87)	0,45 [0,01; 0,89]
Wo. 7	68/98 (69,4)	9,98 (0,94)	29/32 (90,6)	9,67 (0,76)	0,31 (0,90)	0,34 [-0,10; 0,77]
Wo. 8	68/98 (69,4)	10,16 (0,97)	29/32 (90,6)	9,77 (0,77)	0,39 (0,91)	0,42 [-0,02; 0,86]
Wo. 9	68/98 (69,4)	10,34 (0,95)	29/32 (90,6)	9,88 (0,85)	0,46 (0,92)	0,49 [0,06; 0,93]
Wo. 10	67/98 (68,4)	10,40 (0,97)	28/32 (87,5)	10,16 (0,71)	0,24 (0,90)	0,27 [-0,17; 0,71]
Wo. 11	68/98 (69,4)	10,52 (0,97)	29/32 (90,6)	10,13 (0,92)	0,39 (0,96)	0,40 [-0,03; 0,84]

Studie 1517-CL-0304	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
Zeitpunkt	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 12	67/98 (68,4)	10,64 (1,04)	29/32 (90,6)	10,17 (0,98)	0,47 (1,02)	0,45 [0,02; 0,89]
Wo. 13	66/98 (67,3)	10,63 (0,95)	29/32 (90,6)	10,23 (0,82)	0,40 (0,92)	0,44 [-0,00; 0,88]
Wo. 14	64/98 (65,3)	10,77 (1,01)	29/32 (90,6)	10,34 (0,94)	0,43 (0,99)	0,43 [-0,01; 0,87]
Wo. 15	64/98 (65,3)	10,67 (1,00)	29/32 (90,6)	10,24 (0,91)	0,43 (0,97)	0,44 [-0,00; 0,88]
Wo. 16	64/98 (65,3)	10,68 (1,01)	28/32 (87,5)	10,35 (0,92)	0,32 (0,98)	0,33 [-0,12; 0,77]
Wo. 17	61/98 (62,2)	10,51 (0,86)	26/32 (81,2)	10,35 (0,93)	0,17 (0,88)	0,19 [-0,27; 0,65]
Wo. 18	59/98 (60,2)	10,47 (0,86)	27/32 (84,4)	10,37 (0,97)	0,10 (0,90)	0,11 [-0,34; 0,56]
Wo. 19	59/98 (60,2)	10,35 (0,81)	26/32 (81,2)	10,30 (0,93)	0,05 (0,85)	0,05 [-0,40; 0,51]
Wo. 20	57/98 (58,2)	10,39 (0,94)	27/32 (84,4)	10,36 (0,95)	0,02 (0,94)	0,02 [-0,43; 0,48]
Wo. 21	58/98 (59,2)	10,23 (0,90)	27/32 (84,4)	10,32 (1,04)	-0,09 (0,94)	-0,10 [-0,55; 0,36]
Wo. 22	56/98 (57,1)	10,31 (0,83)	24/32 (75,0)	10,27 (0,70)	0,04 (0,80)	0,05 [-0,43; 0,52]
Wo. 23	54/98 (55,1)	10,29 (0,81)	24/32 (75,0)	10,20 (0,80)	0,10 (0,81)	0,12 [-0,36; 0,60]
Wo. 24	53/98 (54,1)	10,39 (0,82)	0/32 (0,0)	n. e. (n. e.)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.; n. e.]
Wo. 16 bis 24[c]	64/98 (65,3)	10,41 (0,76)	28/32 (87,5)	10,30 (0,83)	0,11 (0,79)	0,14 [-0,30; 0,58]

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt.

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Mittlerer absoluter Hb-Wert (g/dl) über eine 8-wöchige Erhaltungsphase. Der mittlere Hb-Wert wird aus den verfügbaren Beobachtungsdaten abgeleitet, es werden keine Imputationen für fehlende Besuche durchgeführt.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-43: Ergebnisse für „Mittlere Hb-Werte (g/dl) zu Wo. 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054

Studie ChiCTR 2000035054 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	N[a]	**MW (SD)**	**N[a]**	**MW (SD)**	**MWD (SD) [95%-KI]**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 24	86	11,5 (1,0)	43	11,2 (1,0)	n.d.[b]	n. d.[b]

a: Anzahl Patienten im Analyseset
b: Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der MW (SD) im Rahmen der Publikation von Hou et al. 2021 wurde die Berechnung der MWD und des Hedges' g nicht durchgeführt.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

Tabelle Anhang 4G-44: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	323	285 (88,2)	1,4 [1,4; 1,9]	293	259 (88,4)	1,9 [1,4; 2,1]	1,03 [0,87; 1,22] p = 0,737
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	323	271 (83,9)	1,4 [1,4; 1,9]	293	249 (85,0)	1,9 [1,4; 2,1]	1,03 [0,87; 1,23] p = 0,726
1517-CL-0310	132	25 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	19 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,84; 2,76] p = 0,169
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	522	462 (88,5)	1,4 [1,4; 1,6]	521	469 (90,0)	1,6 [1,4; 1,9]	1,02 [0,90; 1,16] p = 0,732
ROCKIES (D5740C00002)	1.051	545 (51,9)	7,3 [5,5; 11,1]	1.055	507 (48,1)	16,6 [13,8; 25,8]	1,25 [1,11; 1,41] p < 0,001
SIERRAS (FGCL-4592-064)	370	192 (51,9)	6,5 [4,2; 11,2]	371	150 (40,4)	37,7 [28,6; n. e.]	1,79 [1,45; 2,22] p < 0,001

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
PYRENEES (1517-CL-0613)	415	162 (39,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	421	142 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [1,09; 1,71] p = 0,006
FGCL-4592-806	204	97 (47,5)	7,4 [4,6; 10,5]	101	35 (34,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,07; 2,35] p = 0,021
1517-CL-0307	151	35 (23,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	36 (23,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,67; 1,71] p = 0,762
1517-CL-0304	98	60 (61,2)	1,9 [1,8; 2,3]	32	24 (75,0)	2,6 [2,3; 3,5]	1,43 [0,89; 2,29] p = 0,143

Alle Hb-Werte, die 6 Wo. nach einer Rescue-Therapie erhoben worden sind, wurden aus der Analyse entfernt

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

In der ITT-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erreichten im Roxadustat-Arm 51,9 % der Patienten ein hämatologisches Ansprechen, sowie 48,1 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen betrug im Roxadustat-Arm 7,3 Monate (95 %-KI [5,5; 11,1]), sowie im Roxadustat-Arm 16,6 Monate (95 %-KI [13,8; 25,8]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,25 (95 %-KI [1,11; 1,41], $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Veränderung über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)

Gemäß MMRM-Analyse stieg der Hb-Wert bei Patienten im Roxadustat-Arm über den Studienverlauf im Mittel um 0,52 g/dl (SE: 0,05) an. Bei Patienten im ESA-Arm erniedrigte sich der Hb-Wert im Mittel um -0,04 g/dl (SE: 0,05). Die LS-MD betrug 0,56 g/dl (SE: 0,07; p < 0,001) und es berechnete sich somit ein signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat. Gemäß eines Hedges' g von 0,59 [0,42; 0,75] lag ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Mittlerer Hb-Wert (g/dl) über eine achtwöchige Erhaltungsphase

Bei Patienten im Roxadustat-Arm lag der Hb-Wert über eine achtwöchige Erhaltungsphase (Wo. 28 bis 26) im Mittel bei 10,86 g/dl (SD: 0,88). Bei Patienten im ESA-Arm lag der Hb-Wert im Mittel bei 10,30 g/dl (SD: 0,78). Die MWD betrug 0,56 g/dl (SD: 0,83). Gemäß eines Hedges' g von 0,68 [0,51; 0,84] lag ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

In der ITT-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erreichten im Roxadustat-Arm 51,9 % der Patienten ein hämatologisches Ansprechen, sowie 40,4 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen betrug im Roxadustat-Arm 6,5 Monate (95 %-KI [4,2; 11,2]), sowie im Roxadustat-Arm 37,7 Monate (95 %-KI [28,6; n. e.]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,79 (95 %-KI [1,45; 2,22], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

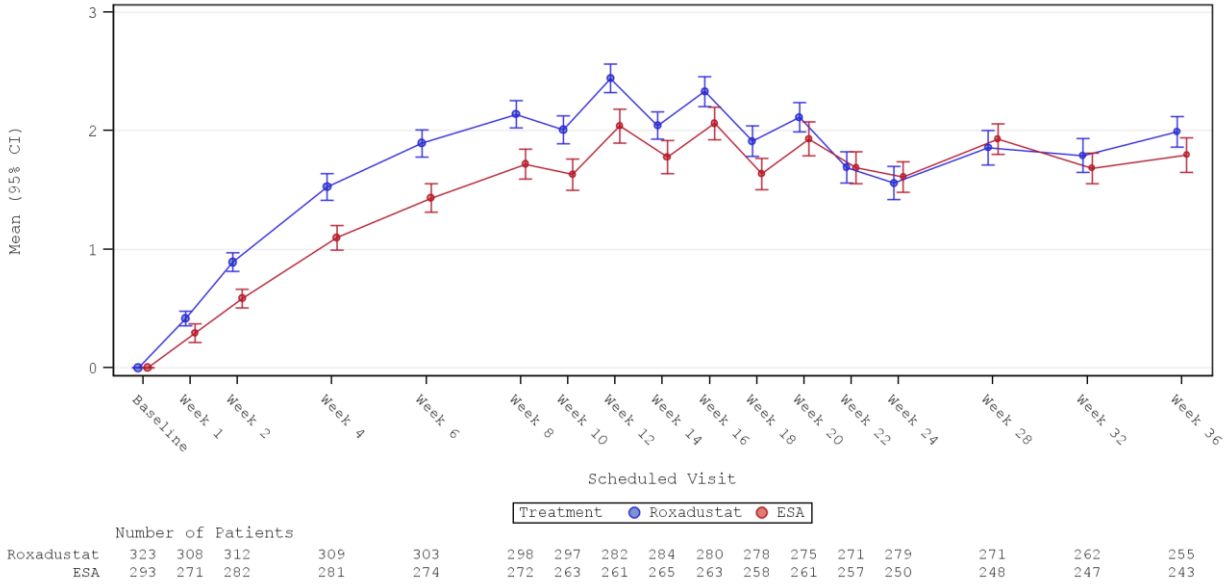
Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

In der ITT-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erreichten im Roxadustat-Arm 39,0 % der Patienten ein hämatologisches Ansprechen, sowie 33,7 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,37 (95 %-KI [1,09; 1,71], p = 0,006) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie FGCL-4592-806

Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

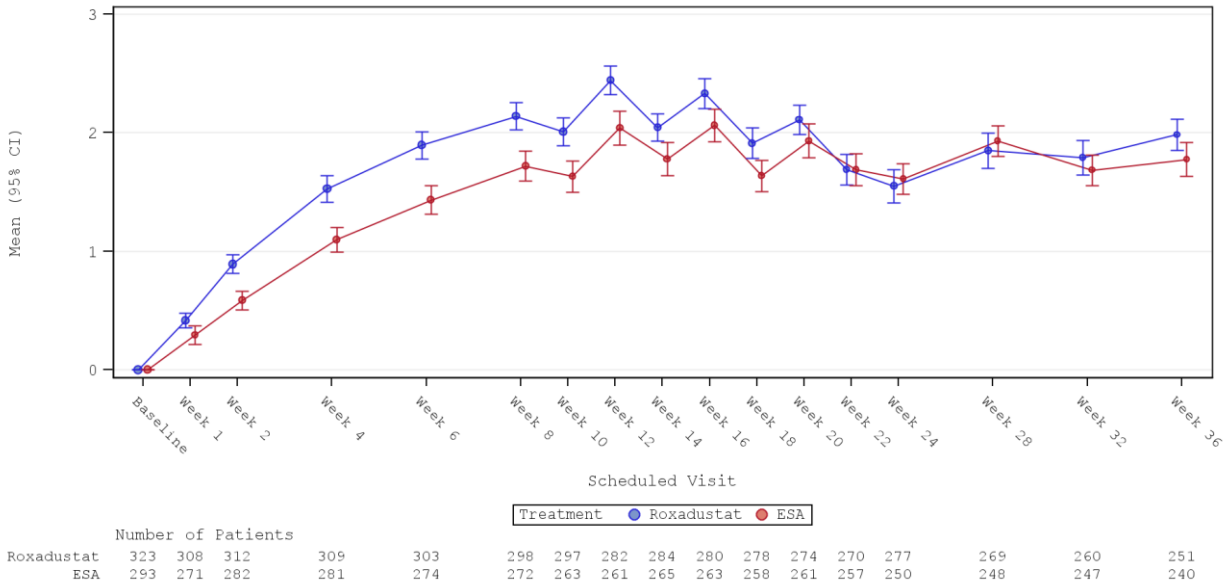
In der ITT-Population der Studie FGCL-4592-806 erreichten im Roxadustat-Arm 47,5 % der Patienten ein hämatologisches Ansprechen, sowie 34,7 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen betrug im Roxadustat-Arm 7,4 Monate (95 %-KI [4,6; 10,5]), sowie im Roxadustat-Arm n. e. Monate (95 %-KI [n. e.; n. e.]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,59 (95 %-KI [1,07; 2,35], p = 0,021) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.



Number of Patients

Roxadustat	323	308	312	309	303	298	297	282	284	280	278	275	271	279	271	262	255
ESA	293	271	282	281	274	272	263	261	265	263	258	261	257	250	248	247	243

Abbildung Anhang 4G-1: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)



Number of Patients

Roxadustat	323	308	312	309	303	298	297	282	284	280	278	274	270	277	269	260	251
ESA	293	271	282	281	274	272	263	261	265	263	258	261	257	250	248	247	240

Abbildung Anhang 4G-2: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

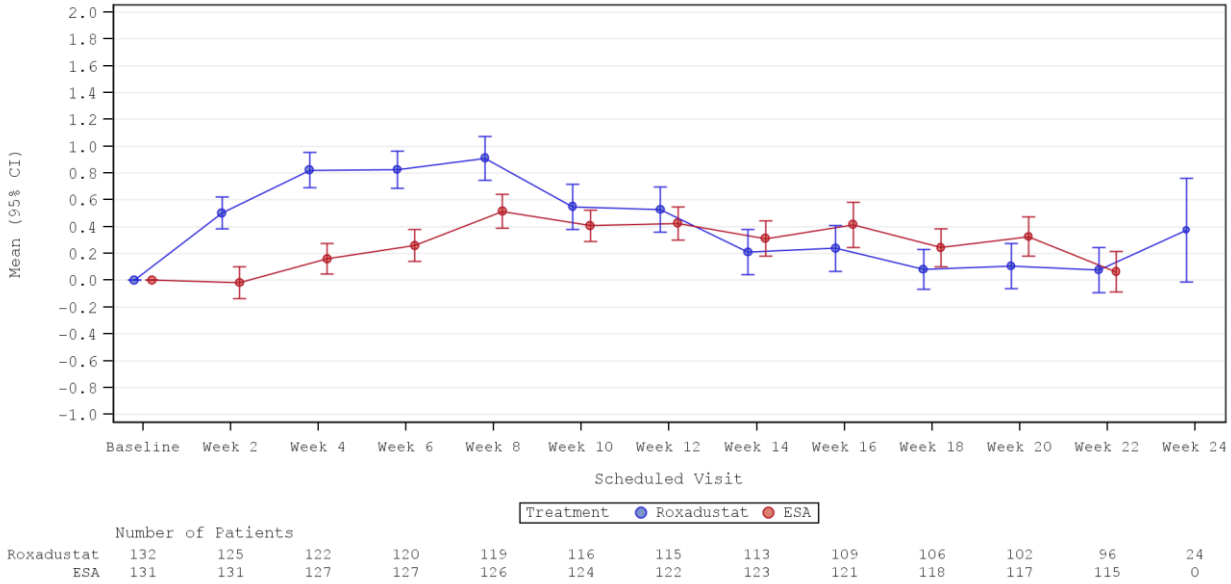


Abbildung Anhang 4G-3: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

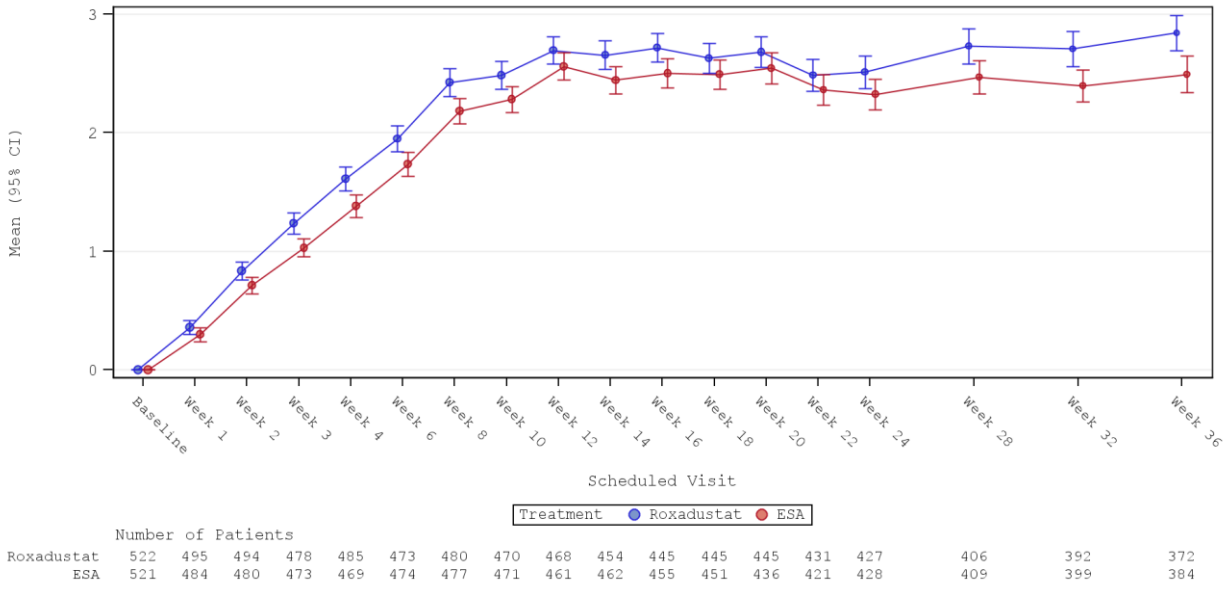


Abbildung Anhang 4G-4: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

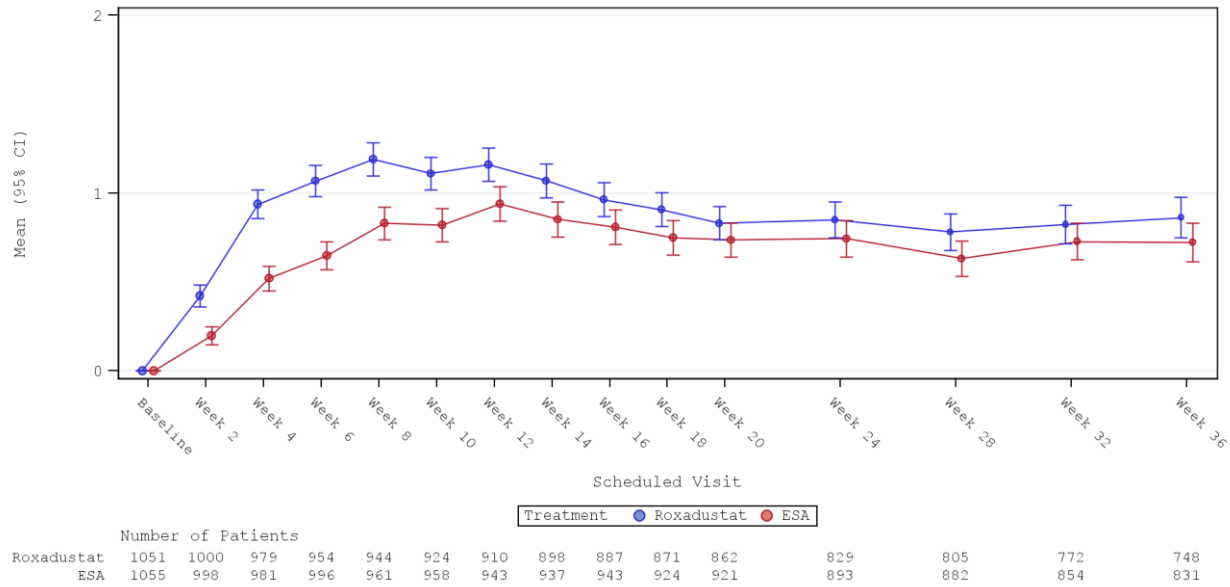


Abbildung Anhang 4G-5: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie ROCKIES (D5740C00002)

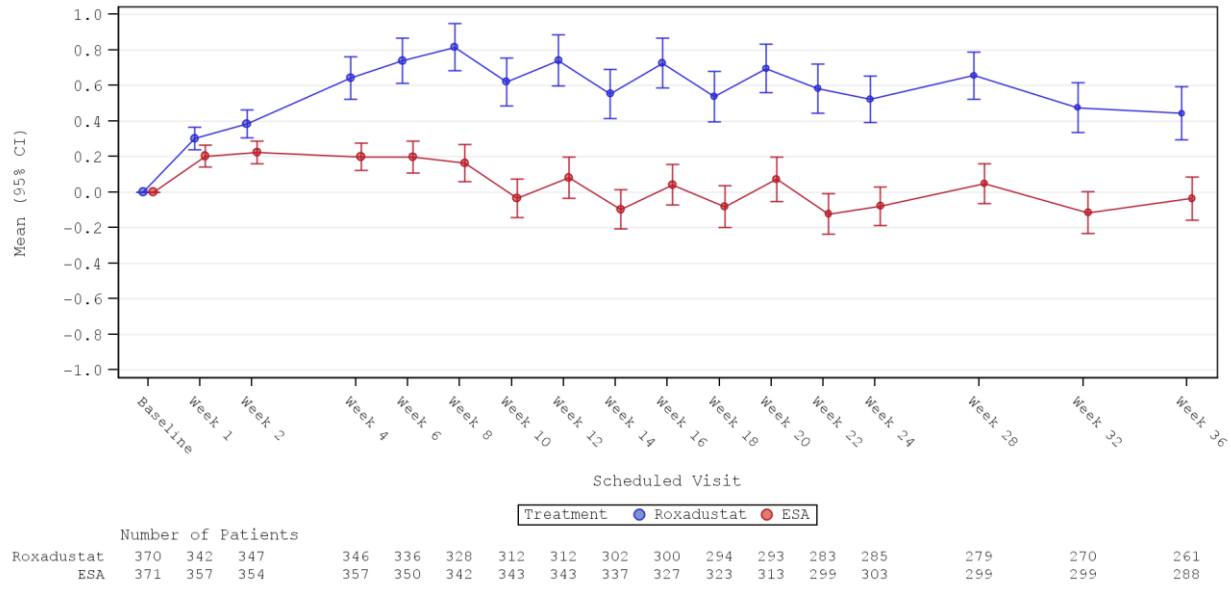
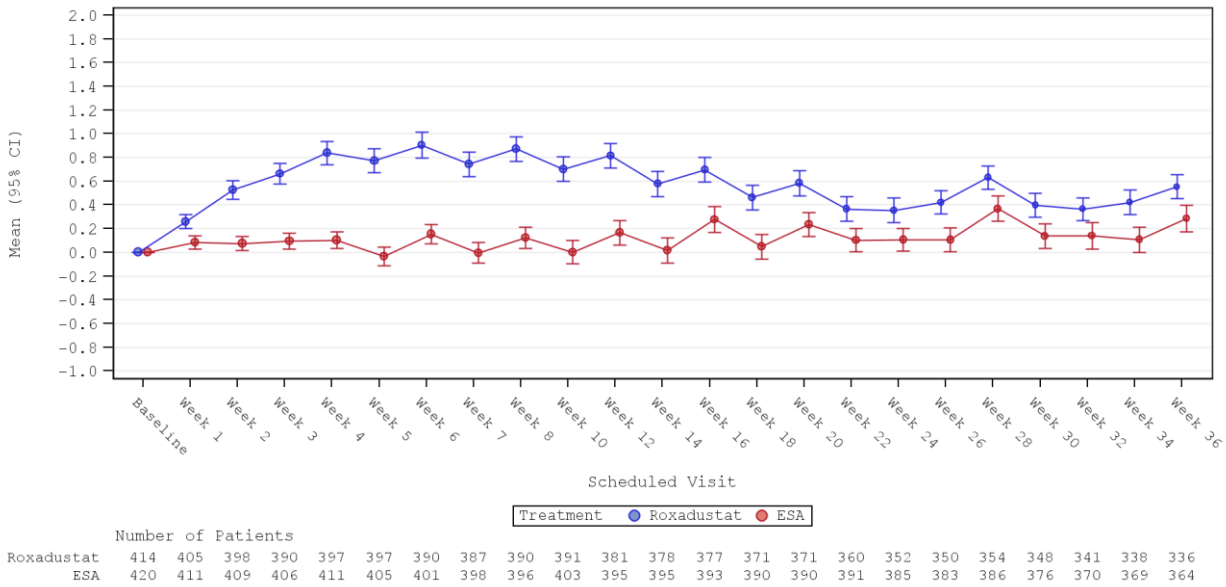


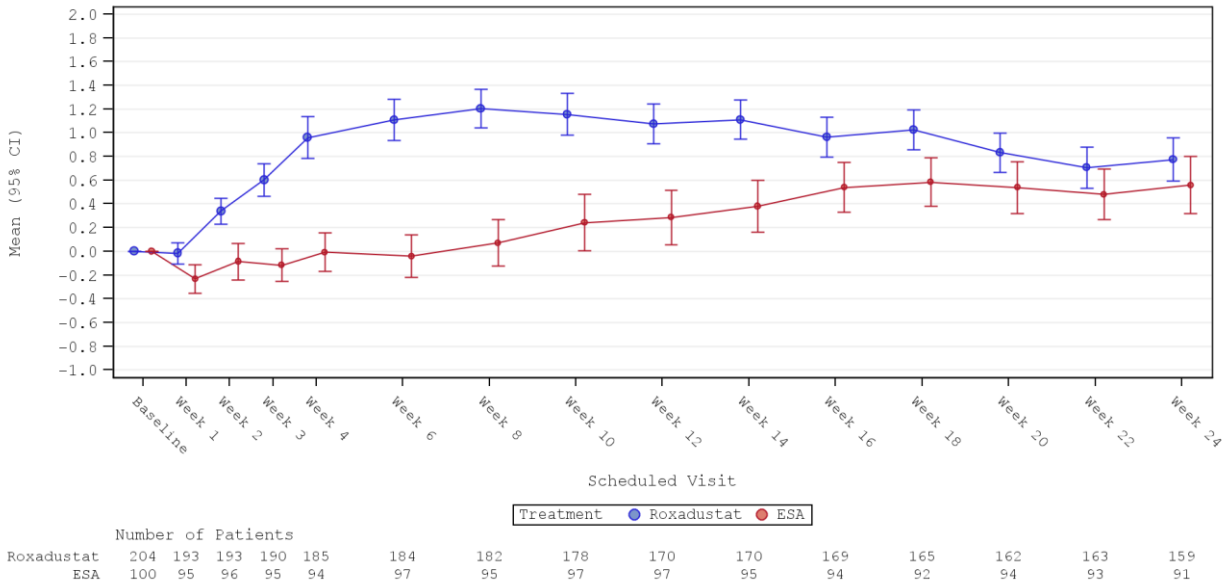
Abbildung Anhang 4G-6: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)



Number of Patients

Roxadustat	414	405	398	390	397	397	390	387	390	391	381	378	377	371	371	360	352	350	354	348	341	338	336
ESA	420	411	409	406	411	405	401	398	396	403	395	395	393	390	390	391	385	383	386	376	370	369	364

Abbildung Anhang 4G-7: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)



Number of Patients

Roxadustat	204	193	193	190	185	184	182	178	170	170	169	165	162	163	159
ESA	100	95	96	95	94	97	95	97	97	95	94	92	94	93	91

Abbildung Anhang 4G-8: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie FGCL-4592-806

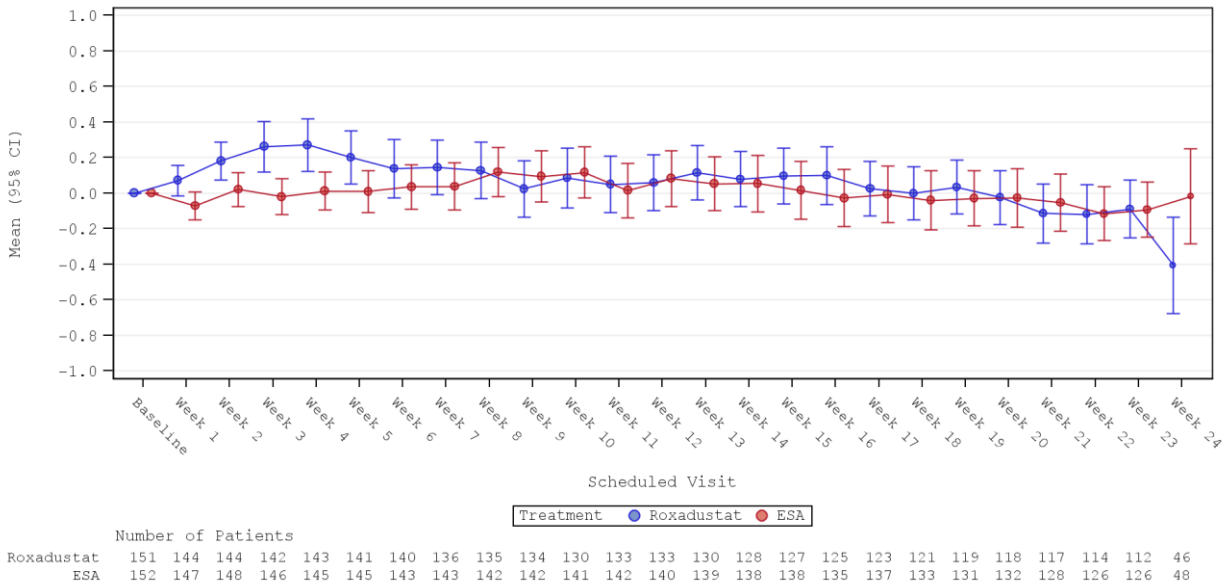


Abbildung Anhang 4G-9: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

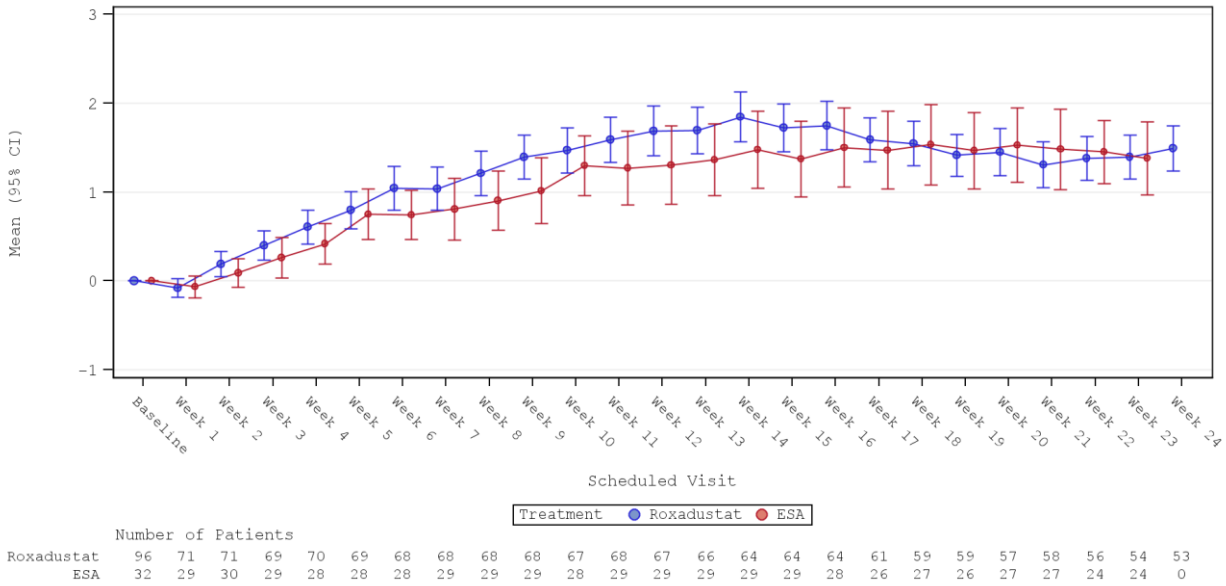
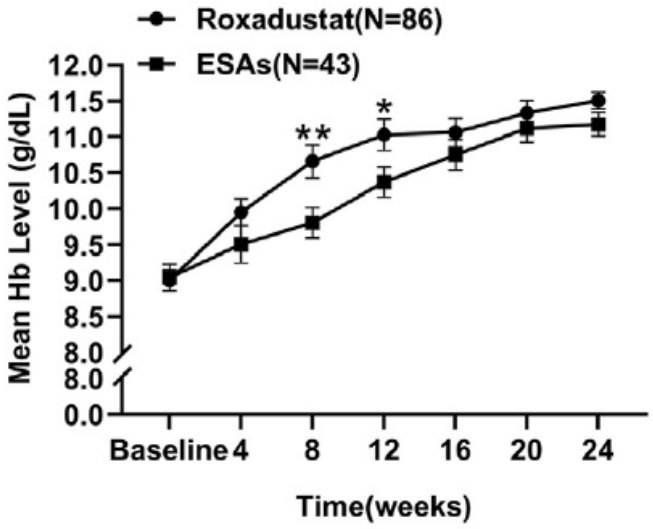


Abbildung Anhang 4G-10: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie 1517-CL-0304



Quelle: (Hou et al. 2021)

Abbildung Anhang 4G-11: Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline – Studie ChiCTR2000035054

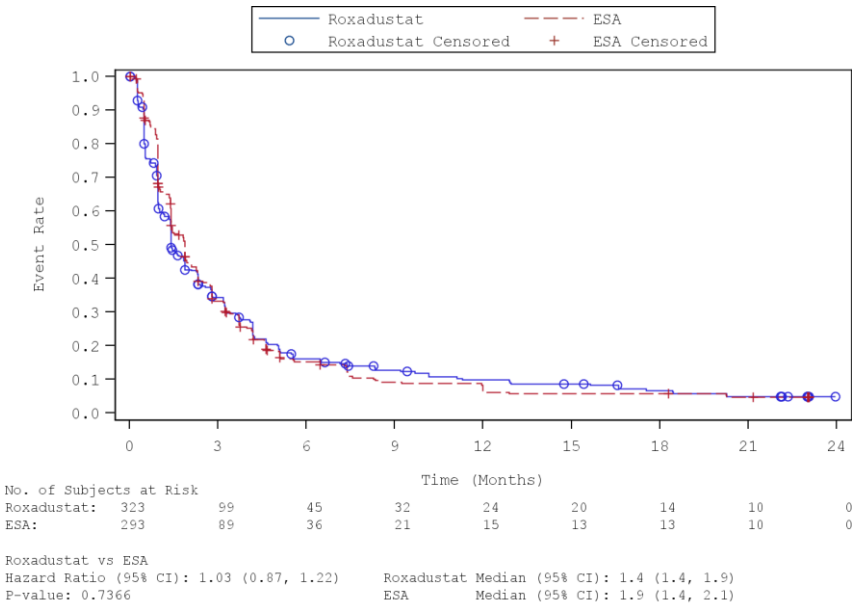


Abbildung Anhang 4G-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

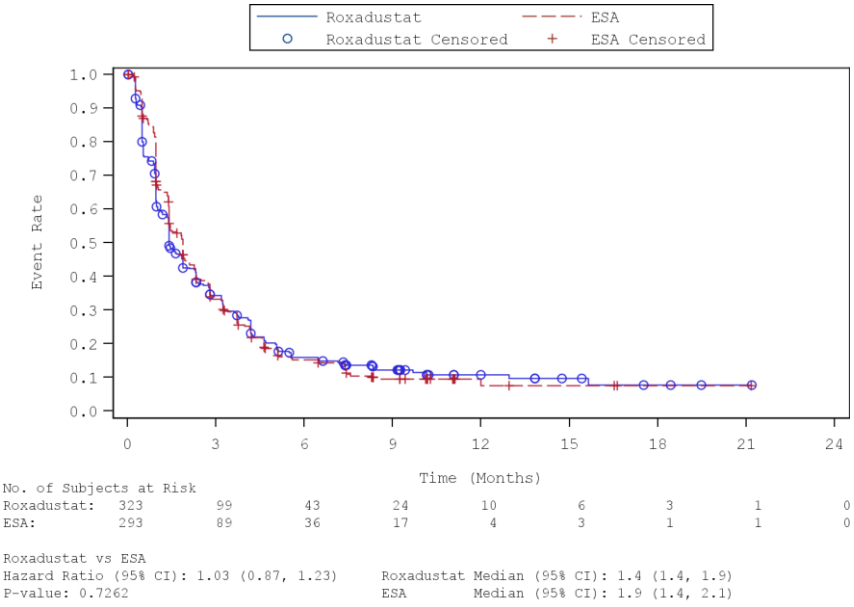


Abbildung Anhang 4G-13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

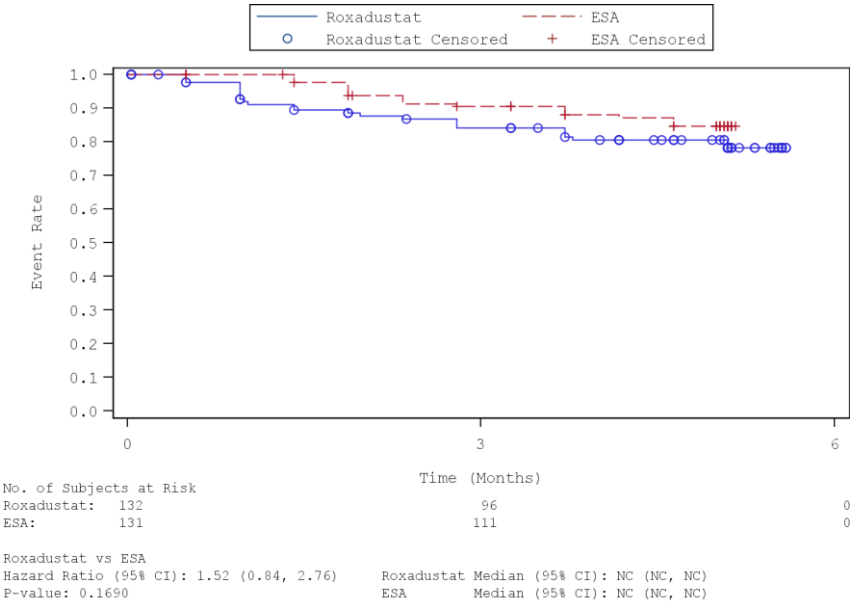


Abbildung Anhang 4G-14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0310

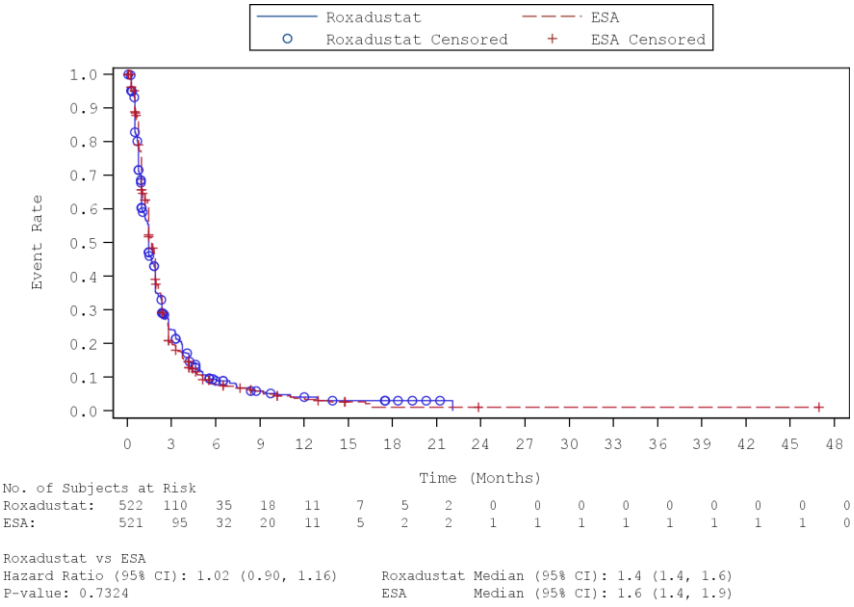


Abbildung Anhang 4G-15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

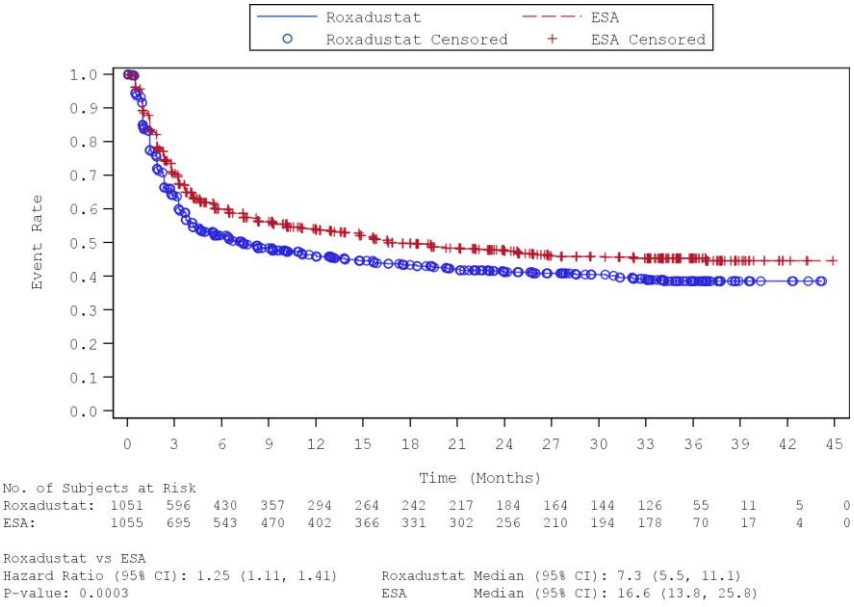


Abbildung Anhang 4G-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

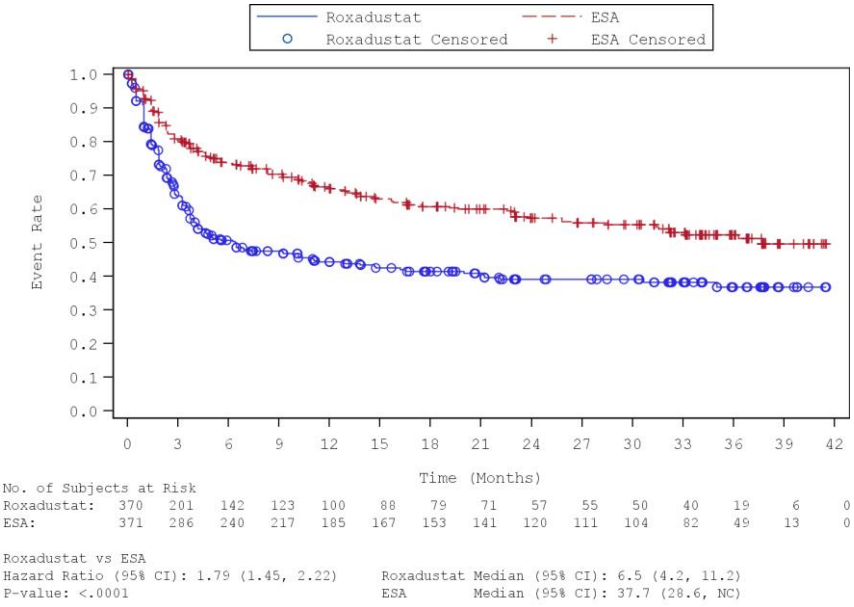


Abbildung Anhang 4G-17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

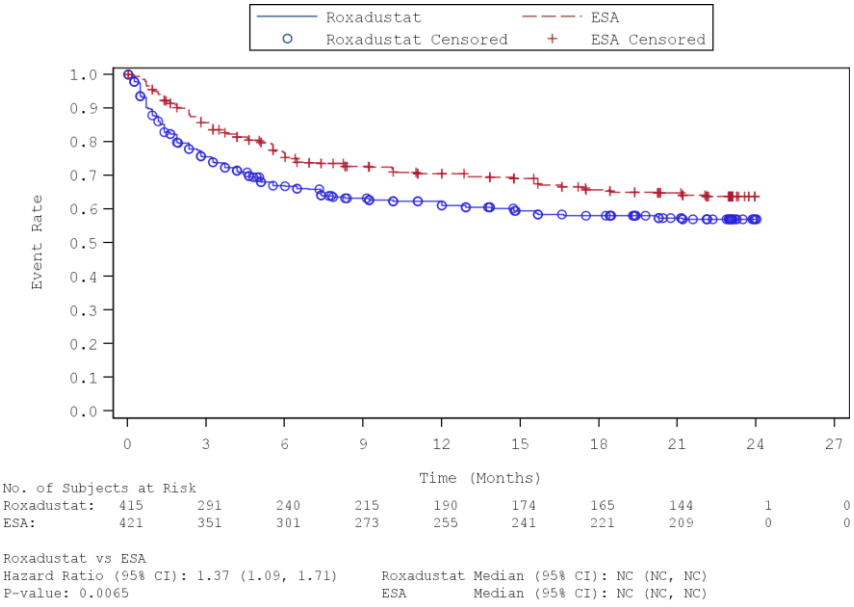


Abbildung Anhang 4G-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

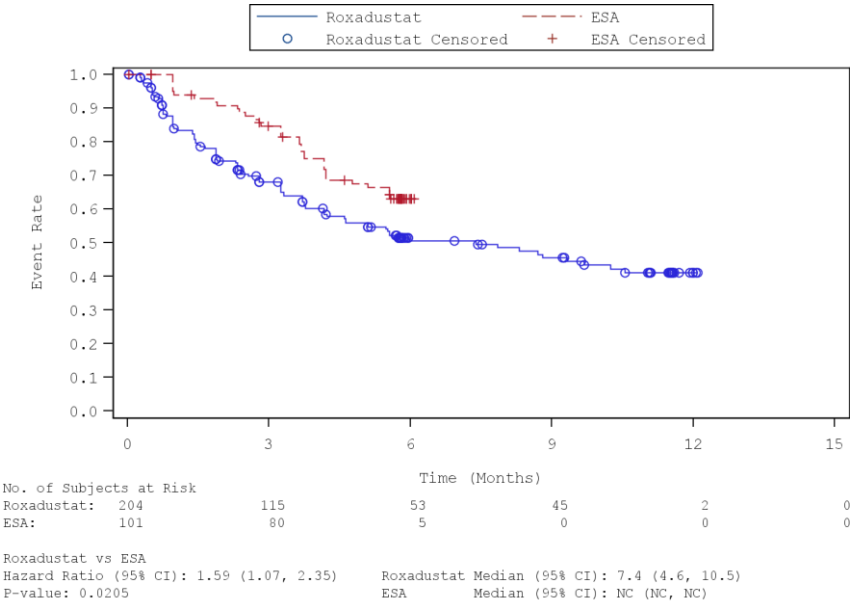


Abbildung Anhang 4G-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie FGCL-4592-806

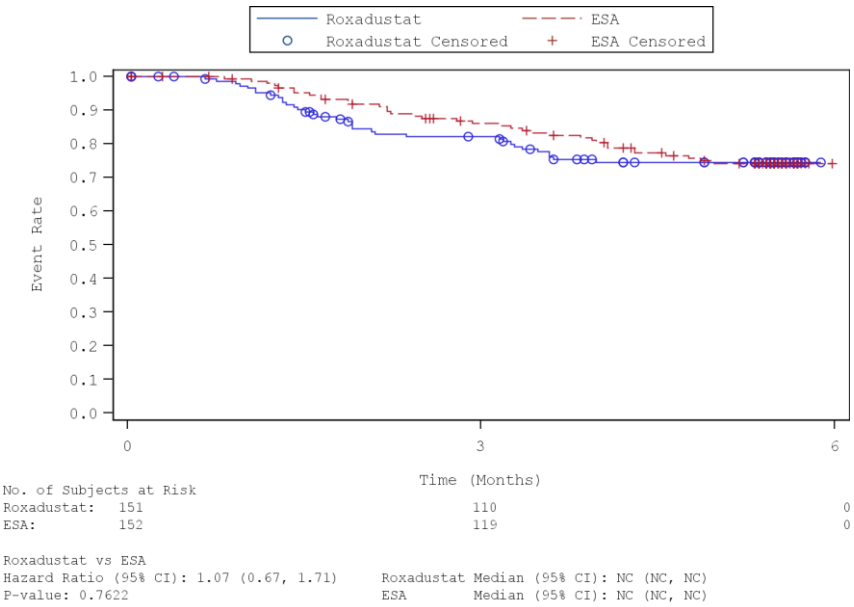


Abbildung Anhang 4G-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0307

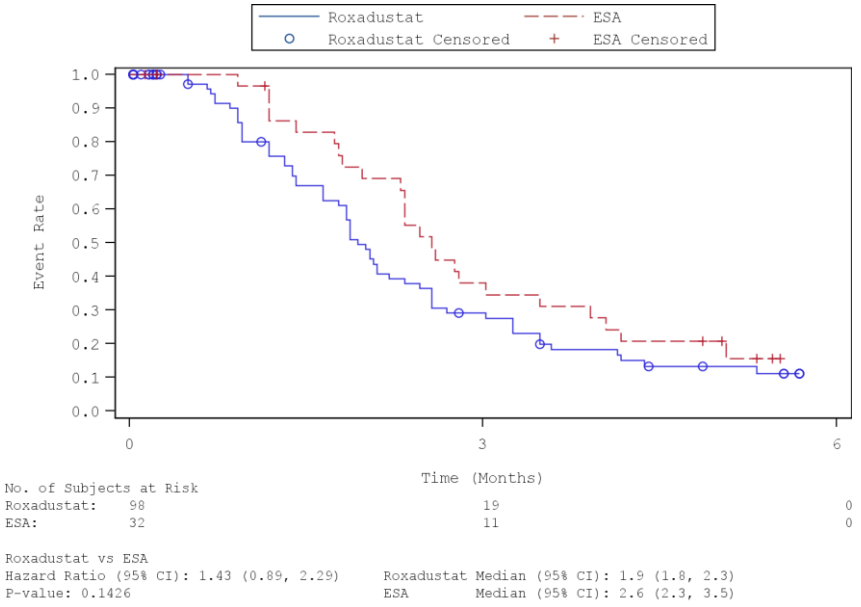


Abbildung Anhang 4G-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen – Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.2Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“

Tabelle Anhang 4G-45: Operationalisierung des Endpunkts „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Ein Transfusionsereignis war definiert als jede Erythrozytentransfusion im Roxadustat- oder ESA-Arm. Patienten ohne Ereignis wurden am Studienende zensiert. Basis der Analysen war die ITT-Population.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
FGCL-4592-806	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion

Tabelle Anhang 4G-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	323	38 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	28 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,76; 2,02] p = 0,391
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,46; 1,61] p = 0,631
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	522	48 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	521	41 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,80; 1,85] p = 0,352
ROCKIES (D5740C00002)	1.051	139 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.055	149 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,76; 1,21] p = 0,740
SIERRAS (FGCL-4592-064)	370	46 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	371	78 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,43; 0,89] p = 0,010
PYRENEES (1517-CL-0613)	415	39 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	421	54 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,50; 1,14] p = 0,186

a: Anzahl an Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

In der ITT-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erhielten im Roxadustat-Arm 12,4 % der Patienten eine Erythrozytentransfusion, sowie 21,0 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,62 (95 %-KI [0,43; 0,89], p = 0,010) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

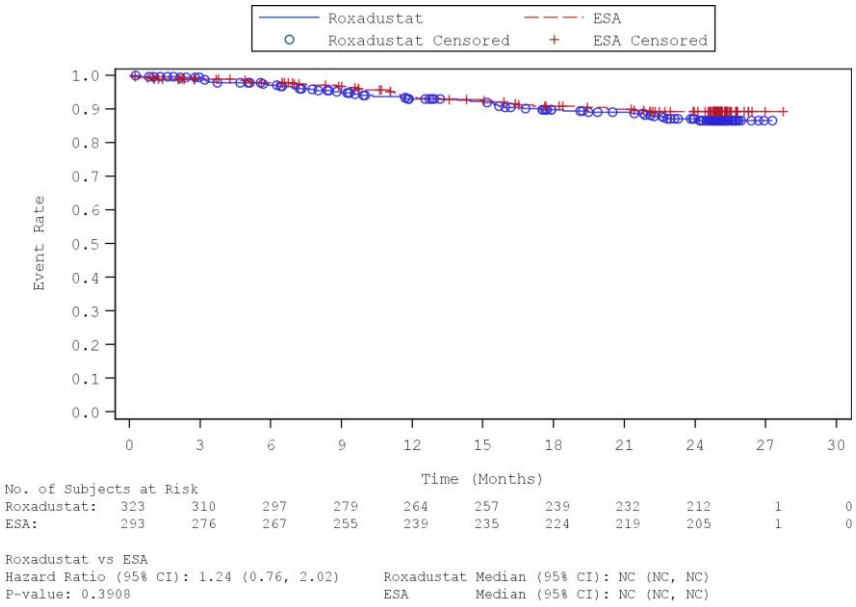


Abbildung Anhang 4G-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

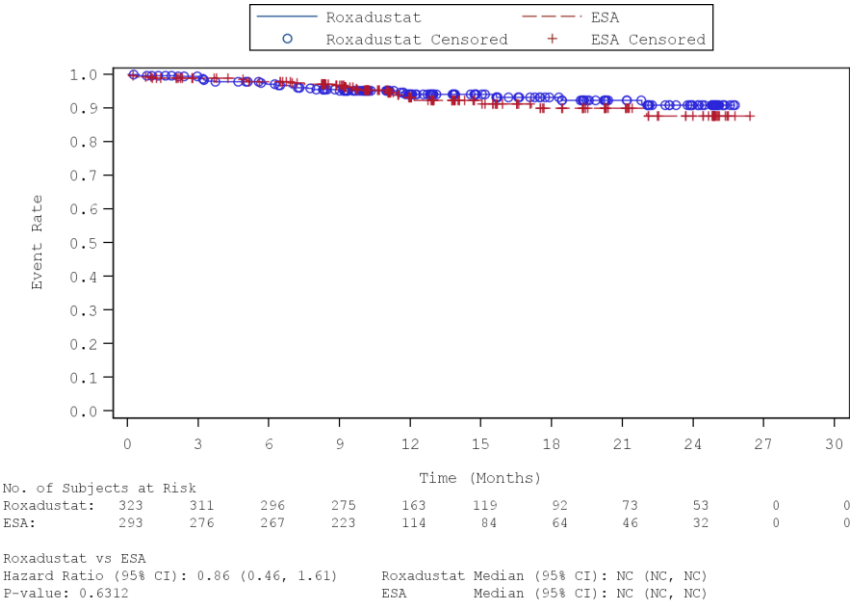


Abbildung Anhang 4G-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

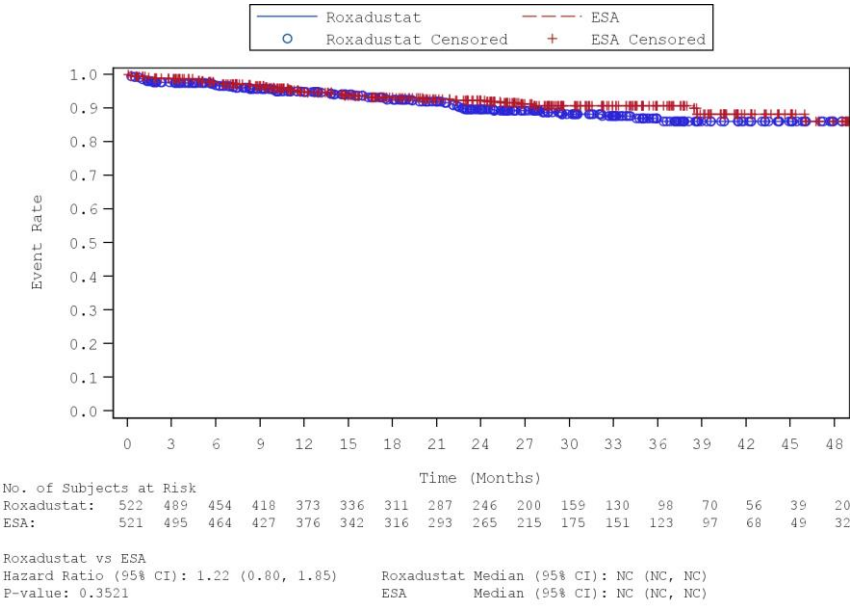


Abbildung Anhang 4G-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

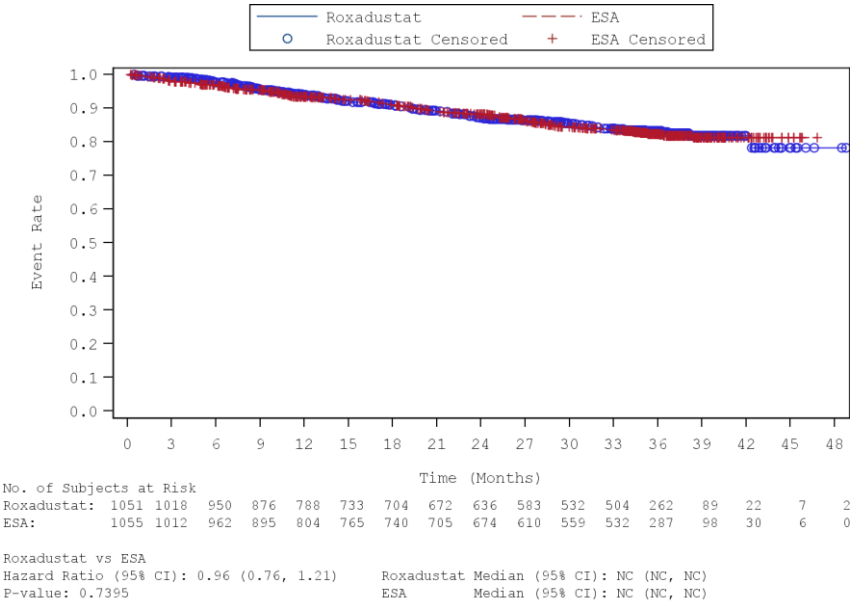


Abbildung Anhang 4G-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

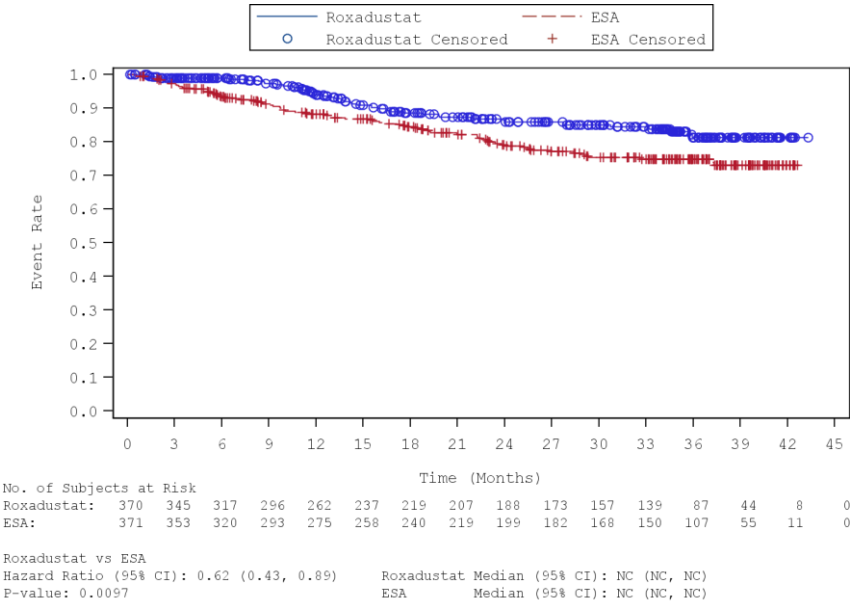


Abbildung Anhang 4G-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

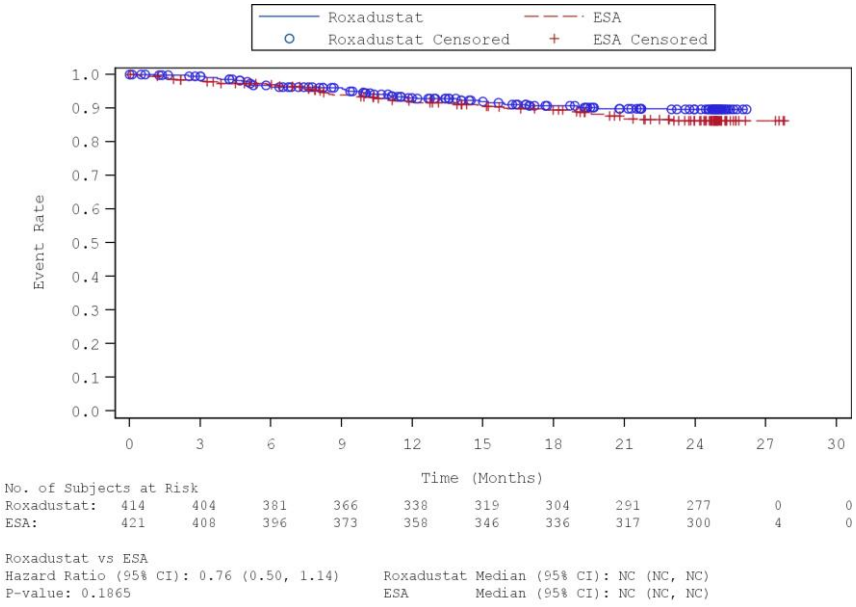


Abbildung Anhang 4G-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion – Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

4G.1.5.3Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“

Tabelle Anhang 4G-47: Operationalisierung des Endpunkts „Vermeidung von iv Eisensubstitution“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Die Anwendung von Eisensubstitutionspräparaten wurde im Studienverlauf u. a. als iv Eisensubstitution dokumentiert oder – falls nicht im Rahmen der prädefinierten Erhebungen vorgesehen – *post hoc* anhand von ATC-Codes (Level-3: B03AC) und der Verabreichungsart von dokumentierten Begleitmedikationen ausgewertet. Die Eisensubstitution während der Studie wird anhand der folgenden Endpunkte analysiert: • Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution: Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) = (Datum des Ereignisses/Zensierung - Datum der Randomisierung + 1) / (365,25/12). Patienten, bei denen kein Ereignis auftritt, werden bei Studienende zensiert Mittlere monatliche iv Eisensubstitution: Die mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) wurde für monatliche Intervalle in den globalen Studien während der ersten 36 Wo. des Behandlungszeitraums anhand von kontinuierlichen Erhebungen zu Verabreichungsort und Menge zusammengefasst. Dafür wird ein Monat mit einer Länge von 28 T. definiert. Basis der Analysen war die ITT-Population.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
FGCL-4592-806	Siehe Operationalisierung DOLOMITES. Bei Vorhandensein von relevanten Daten, wurde der Endpunkt während der ersten 24 Wo. abgeleitet.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung DOLOMITES. Bei Vorhandensein von relevanten Daten, wurde der Endpunkt während der ersten 24 Wo. abgeleitet.
1517-CL-0304	Siehe Operationalisierung DOLOMITES. Bei Vorhandensein von relevanten Daten, wurde der Endpunkt während der ersten 24 Wo. abgeleitet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution

Tabelle Anhang 4G-48: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	323	64 (19,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	79 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,49; 0,95] p = 0,024
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	323	40 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	59 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,35; 0,78] p = 0,002
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	522	372 (71,3)	6,5 [4,9; 7,9]	521	410 (78,7)	2,2 [2,1; 3,0]	0,68 [0,59; 0,78] p < 0,001
ROCKIES (D5740C00002)	1.051	346 (32,9)	n. e. [41,3; n. e.]	1.055	424 (40,2)	n. e. [36,8; n. e.]	0,77 [0,67; 0,89] p < 0,001
SIERRAS (FGCL-4592-064)	370	231 (62,4)	16,7 [14,3; 19,8]	371	264 (71,2)	14,1 [12,1; 15,7]	0,79 [0,66; 0,94] p = 0,009
PYRENEES (1517-CL-0613)	415	136 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	421	247 (58,7)	15,7 [13,2; 19,7]	0,44 [0,36; 0,54] p < 0,001
FGCL-4592-806	204	14 (6,9)	n. e. [13,1; n. e.]	101	5 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,21; 2,16] p = 0,503
1517-CL-0307	151	33 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	29 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,77; 2,09] p = 0,351
1517-CL-0304	98	29 (29,6)	n. e. [6,5; n. e.]	32	9 (28,1)	n. e. [6,4; n. e.]	1,40 [0,66; 2,95] p = 0,381

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg)

Tabelle Anhang 4G-49: Ergebnisse für „Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) von T. 1 bis Wo. 36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	LS-Mean (SE)	LS-MD (SE) p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
DOLOMITES (1517-CL-0610)	303/323 (93,8)	2,15 (1,35)	256/293 (87,4)	8,79 (1,41)	-6,64 (1,95) **p < 0,001**	-0,27 [-0,43; -0,12]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	303/323 (93,8)	2,15 (1,34)	257/293 (87,7)	8,60 (1,41)	-6,45 (1,95) p = 0,001	-0,27 [-0,43; -0,11]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	248/522 (47,5)	59,36 (4,91)	168/521 (32,2)	83,56 (4,92)	-24,20 (6,95) **p < 0,001**	-0,22 [-0,34; -0,09]
ROCKIES (D5740C00002)	756/1.051 (71,9)	52,24 (6,84)	644/1.055 (61,0)	87,18 (6,82)	-34,94 (9,66) **p < 0,001**	-0,16 [-0,24; -0,07]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	255/370 (68,9)	23,16 (3,69)	238/371 (64,2)	33,08 (3,69)	-9,93 (5,22) p = 0,058	-0,14 [-0,28; 0,00]
PYRENEES (1517-CL-0613)	363/415 (87,5)	11,97 (3,49)	265/421 (62,9)	44,60 (3,47)	-32,63 (4,92) **p < 0,001**	-0,46 [-0,60; -0,32]
Ein Monat entspricht in dieser Analyse 28 T.. LS-Means wurden ermittelt aus einer ANOVA mit Behandlung als festen Effekt. a: Anzahl Patienten für die keinerlei iv Eisensubstitution (0 mg) vermerkt wurde (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen.

NDD-Patienten

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) erhielten im Roxadustat-Arm 19,8 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 27,0 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI [0,49; 0,95], p = 0,024) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erhielten im Roxadustat-Arm 12,4 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 20,1 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,52 (95 %-KI [0,35; 0,78], p = 0,002) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erhielten im Roxadustat-Arm 71,3 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 78,7 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution betrug im Roxadustat-Arm 6,5 Monate (95 %-KI [4,9; 7,9]), sowie im Roxadustat-Arm 2,2 Monate (95 %-KI [2,1; 3,0]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI [0,59; 0,78], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erhielten im Roxadustat-Arm 32,9 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 40,2 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,77 (95 %-KI [0,67; 0,89], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erhielten im Roxadustat-Arm 62,4 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 71,2 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution betrug im Roxadustat-Arm 16,7 Monate (95 %-KI [14,3; 19,8]), sowie im Roxadustat-Arm 14,1 Monate (95 %-KI [12,1; 15,7]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,79 (95 %-KI [0,66; 0,94], p = 0,009) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Zeit bis zu ersten iv Eisensubstitution

In der ITT-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erhielten im Roxadustat-Arm 32,8 % der Patienten eine iv Eisensubstitution, sowie 58,7 % der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution betrug im Roxadustat-Arm n. e. Monate (95 %-KI [n. e.; n. e.]), sowie im Roxadustat-Arm 15,7 Monate (95 %-KI [13,2; 19,7]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,44 (95 %-KI [0,36; 0,54], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

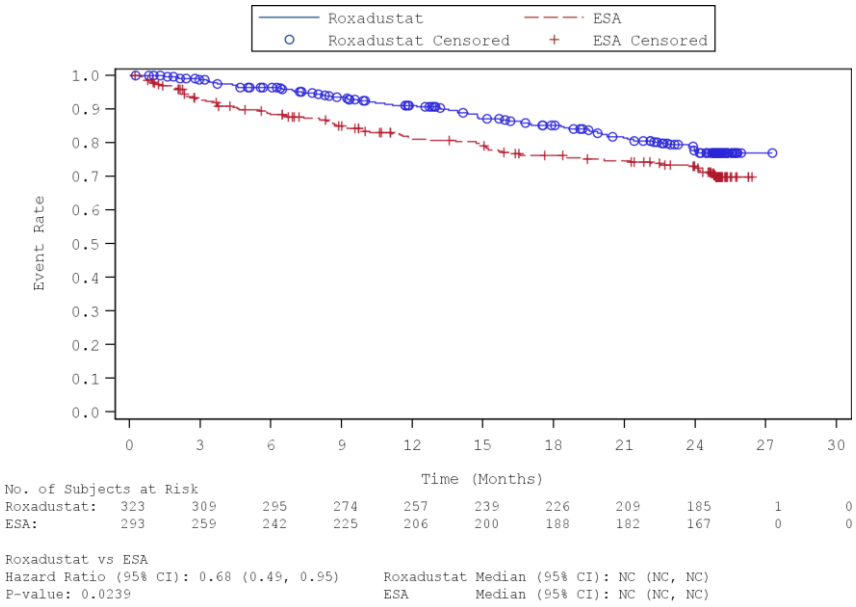


Abbildung Anhang 4G-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

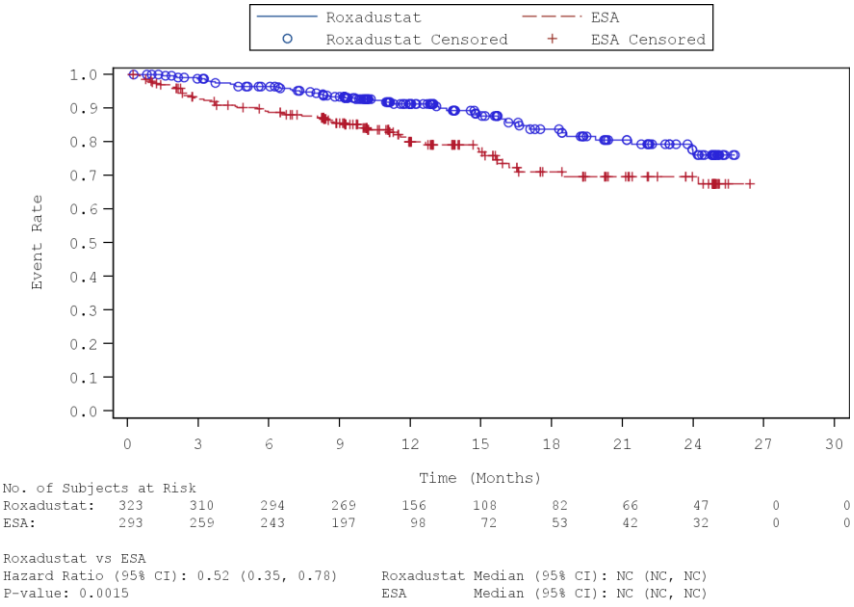


Abbildung Anhang 4G-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

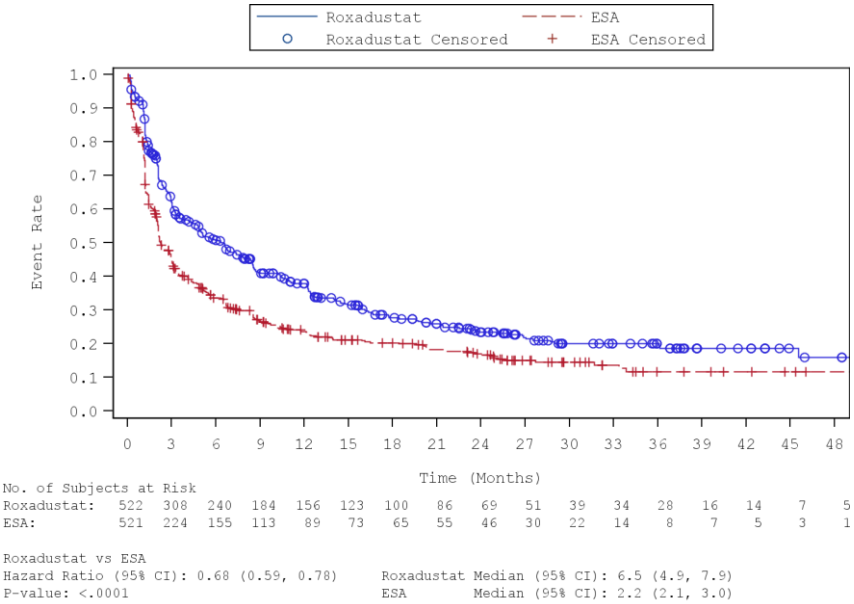


Abbildung Anhang 4G-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

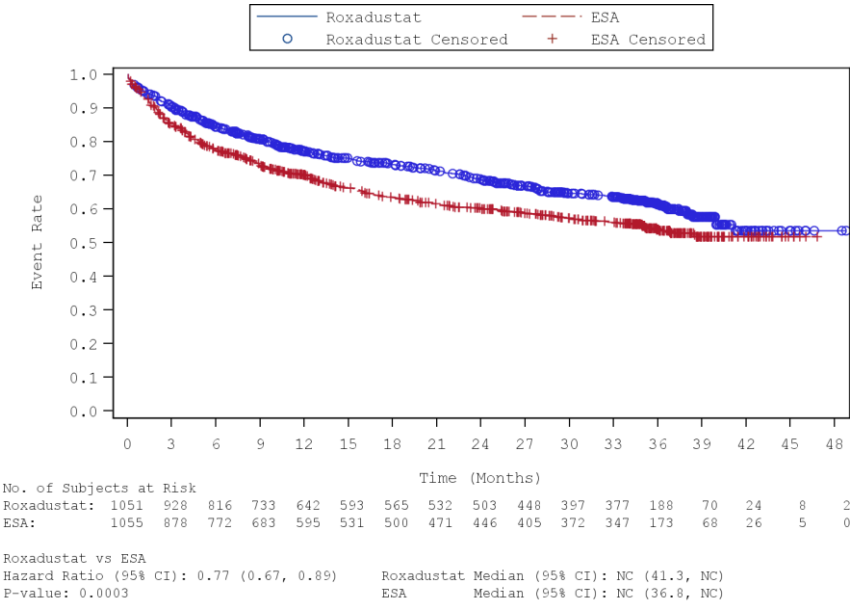


Abbildung Anhang 4G-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

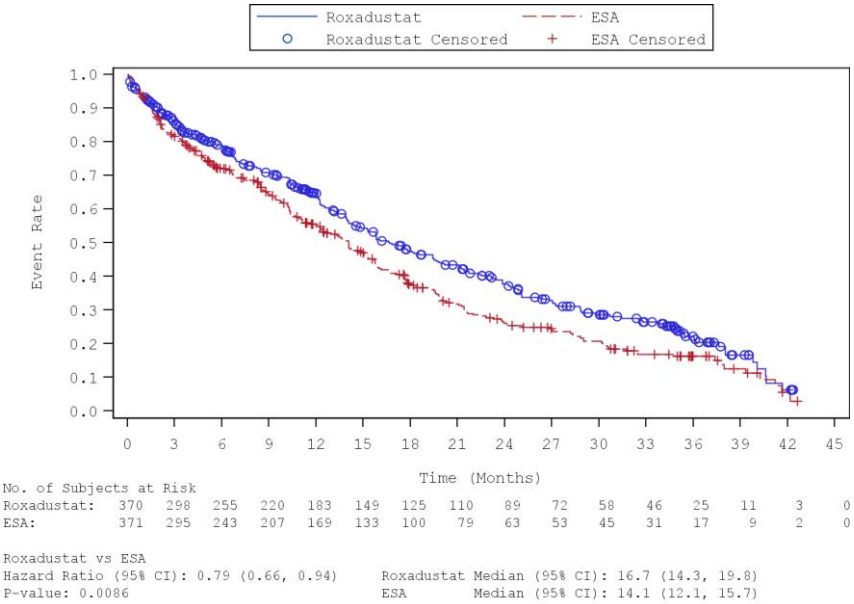


Abbildung Anhang 4G-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

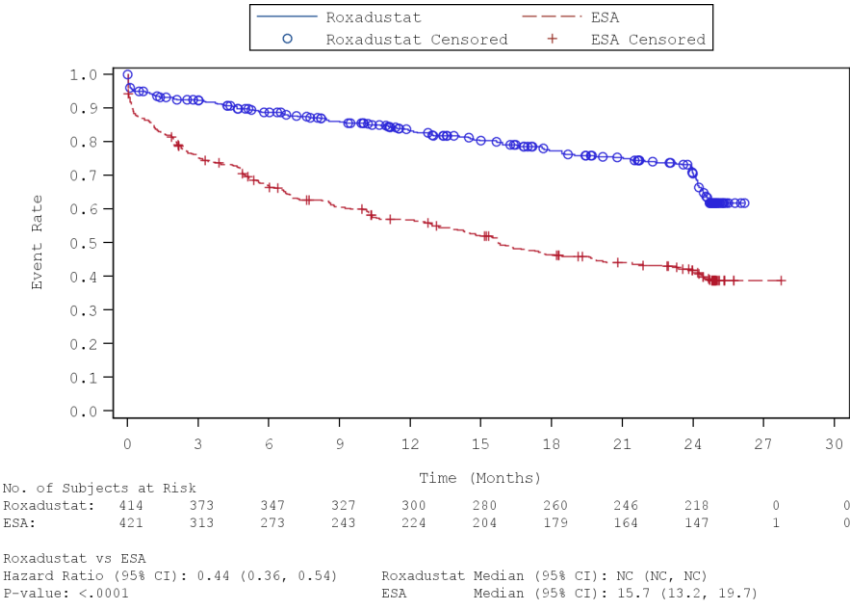


Abbildung Anhang 4G-33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

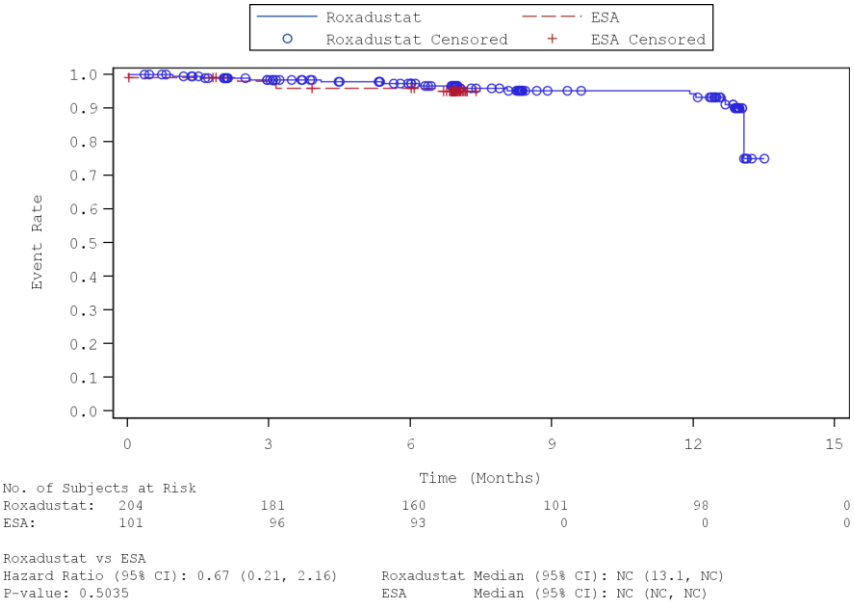


Abbildung Anhang 4G-34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie FGCL-4592-806

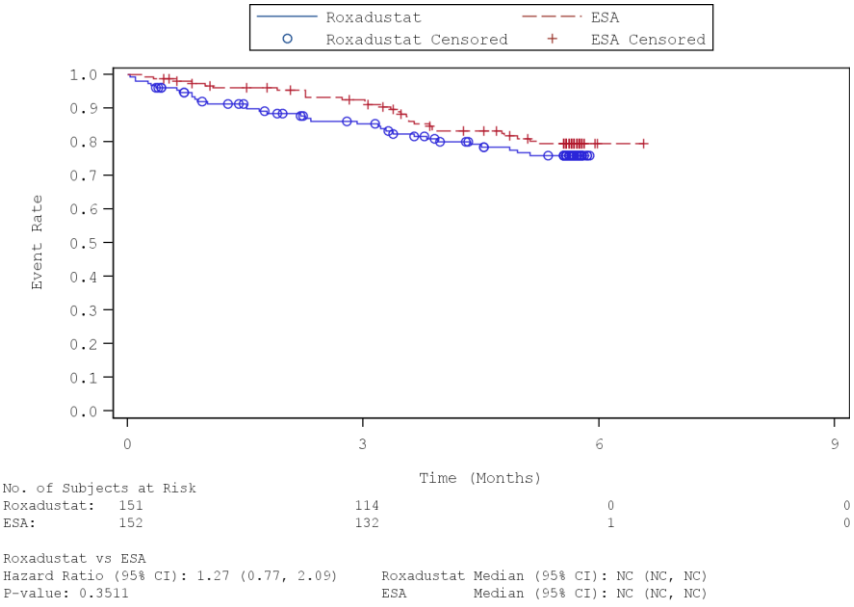


Abbildung Anhang 4G-35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie 1517-CL-0307

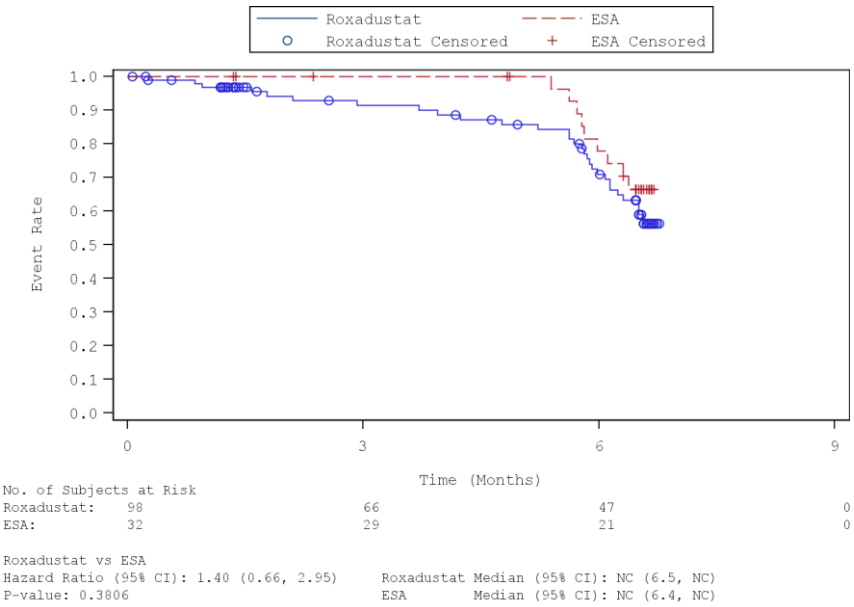


Abbildung Anhang 4G-36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution – Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.4Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“

Tabelle Anhang 4G-50: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Die Auswertung des von den Patienten selbstberichteten momentanen Gesundheitszustandes erfolgte anhand der VAS des EQ-5D-5L. Die VAS ist eine vertikale, graduierte Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, auf der die Endpunkte „0“ als „denkbar schlechtester Gesundheitsstatus“ und „100“ als „denkbar bester Gesundheitsstatus“ bezeichnet werden. Höhere Bewertungen zeigen somit einen besseren Gesundheitszustand an. Die Veränderung zu Baseline wurde für die VAS über den Studienverlauf bis max Wo. 52 in Form einer MMRM-Analyse, sowie für einzelne Erhebungszeitpunkte bis max Wo. 52, definiert als PostBaseline-Wert minus Baseline-Wert, ausgewertet. Basis der Analysen war die HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES, davon abweichend: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Die Veränderung zu Baseline wurde für die VAS über den Studienverlauf bis max Wo. 24 anhand einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt ausgewertet. Statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle Anhang 4G-51: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Veränderung der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Erhebungszeitpunkte (Wo.)						
	6	8	12	24	28	36	52
DOLOMITES		•	•		•	•	•
1517-CL-0310				•			
HIMALAYAS			•			•	•
ROCKIES			•		•		•
SIERRAS			•		•		•
PYRENEES		•	•		•	•	•
1517-CL-0307			•	•			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

HRQoL-Population des Endpunktes „Veränderung der EQ-5D VAS“

Tabelle Anhang 4G-52: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Veränderung der EQ-5D VAS“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA	
	n/N[a]	%	n/N[a]	%
DOLOMITES (1517-CL-0610)	310/323	96,0	281/293	95,9
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	310/323	96,0	281/293	95,9
1517-CL-0310	110/132	83,3	120/131	91,6
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/522	92,5	480/521	92,1
ROCKIES (D5740C00002)	957/1.051	91,1	983/1.055	93,2
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/370	88,1	349/371	94,1
PYRENEES (1517-CL-0613)	392/415	94,5	410/421	97,4
1517-CL-0307	134/151	88,7	142/152	93,4

a: Anzahl Patienten in HRQoL-Population (n) pro Anzahl Patienten in gesamter ITT-Population (N).
Die HRQoL-Population schließt alle Studienteilnehmer in der ITT-Population ein, für die ein Baseline-QoL-Wert und min. eine Post-Baseline-QoL-Wert aus dem jeweiligen Fragebogen vorliegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline

Tabelle Anhang 4G-53: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
DOLOMITES (1517-CL-0610)	308/310 (99,4)	4,55 (0,71)	281/281 (100,0)	4,09 (0,74)	0,45 [-1,56; 2,47] p = 0,658	0,03 [-0,13; 0,19]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	308/310 (99,4)	4,36 (0,72)	281/281 (100,0)	4,02 (0,76)	0,34 [-1,72; 2,40] p = 0,748	0,02 [-0,14; 0,18]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-0,80[c] (1,54)	120/120 (100,0)	-1,15[c] (1,47)	0,35[c] (2,13) p = 0,870	0,02[c] [-0,24; 0,28]

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	4,66 (0,58)	480/480 (100,0)	5,57 (0,58)	-0,91 [-2,51; 0,69] p = 0,265	-0,06 [-0,19; 0,07]
ROCKIES (D5740C00002)	955/957 (99,8)	1,29 (0,38)	983/983 (100,0)	1,53 (0,37)	-0,25 [-1,30; 0,80] p = 0,645	-0,02 [-0,11; 0,07]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	325/326 (99,7)	-0,77 (0,70)	348/349 (99,7)	-2,36 (0,67)	1,60 [-0,30; 3,50] p = 0,100	0,10 [-0,05; 0,25]
PYRENEES (1517-CL-0613)	392/392 (100,0)	2,75 (0,61)	408/410 (99,5)	2,42 (0,59)	0,33 [-1,34; 2,00] p = 0,695	0,02 [-0,12; 0,16]
1517-CL-0307	134/134 (100,0)	0,21 (1,06)	142/142 (100,0)	-0,22 (1,03)	0,43 [-2,48; 3,34] p = 0,772	0,03 [-0,20; 0,27]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-54: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 8	304/310 (98,1)	5,10 (16,46)	277/281 (98,6)	2,10 (17,00)	2,97 (16,72)	0,18 [0,01; 0,34]
Wo. 12	292/310 (94,2)	7,00 (18,27)	270/281 (96,1)	4,00 (18,80)	2,93 (18,53)	0,16 [-0,01; 0,32]
Wo. 28	278/310 (89,7)	5,50 (19,44)	260/281 (92,5)	4,00 (18,40)	1,52 (18,95)	0,08 [-0,09; 0,25]
Wo. 36	263/310 (84,8)	6,50 (20,56)	253/281 (90,0)	3,30 (17,97)	3,22 (19,33)	0,17 [-0,01; 0,34]
Wo. 52	248/310 (80,0)	4,00 (19,61)	241/281 (85,8)	4,70 (19,45)	-0,66 (19,53)	-0,03 [-0,21; 0,14]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-55: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 8	304/310 (98,1)	5,10 (16,46)	277/281 (98,6)	2,10 (17,00)	2,97 (16,72)	0,18 [0,01; 0,34]
Wo. 12	292/310 (94,2)	7,00 (18,27)	270/281 (96,1)	4,00 (18,80)	2,93 (18,53)	0,16 [-0,01; 0,32]
Wo. 28	278/310 (89,7)	5,50 (19,42)	260/281 (92,5)	4,00 (18,40)	1,50 (18,93)	0,08 [-0,09; 0,25]
Wo. 36	263/310 (84,8)	6,50 (20,56)	253/281 (90,0)	3,30 (18,02)	3,26 (19,36)	0,17 [-0,00; 0,34]
Wo. 52	142/310 (45,8)	3,30 (19,63)	125/281 (44,5)	3,90 (21,49)	-0,54 (20,52)	-0,03 [-0,27; 0,21]
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-56: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 24	110/110 (100,0)	-0,80 (15,77)	120/120 (100,0)	-1,20 (16,49)	0,35 (16,15)	0,02 [-0,24; 0,28]
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-57: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 12	482/483 (99,8)	3,10 (15,57)	476/480 (99,2)	6,00 (18,19)	-2,94 (16,93)	-0,17 [-0,30; -0,05]
Wo. 36	352/483 (72,9)	5,20 (17,31)	356/480 (74,2)	6,60 (18,63)	-1,33 (17,99)	-0,07 [-0,22; 0,07]
Wo. 52	354/483 (73,3)	5,30 (17,77)	367/480 (76,5)	5,70 (19,60)	-0,45 (18,73)	-0,02 [-0,17; 0,12]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-58: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 12	944/957 (98,6)	1,20 (15,44)	973/983 (99,0)	1,90 (16,43)	-0,75 (15,95)	-0,05 [-0,14; 0,04]
Wo. 28	853/957 (89,1)	0,70 (16,36)	896/983 (91,1)	2,00 (17,31)	-1,25 (16,85)	-0,07 [-0,17; 0,02]
Wo. 52	687/957 (71,8)	1,50 (17,33)	752/983 (76,5)	1,50 (18,53)	-0,01 (17,97)	-0,00 [-0,10; 0,10]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-59: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 12	322/326 (98,8)	0,90 (17,68)	345/349 (98,9)	-1,60 (16,81)	2,45 (17,24)	0,14 [-0,01; 0,29]
Wo. 28	281/326 (86,2)	-0,50 (17,11)	307/349 (88,0)	-3,10 (18,26)	2,62 (17,72)	0,15 [-0,01; 0,31]
Wo. 52	240/326 (73,6)	-1,40 (16,83)	282/349 (80,8)	-3,00 (19,20)	1,63 (18,15)	0,09 [-0,08; 0,26]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-60: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Wo. 8	387/392 (98,7)	2,60 (15,56)	402/410 (98,0)	1,80 (14,88)	0,73 (15,21)	0,05 [-0,09; 0,19]
Wo. 12	380/392 (96,9)	3,60 (14,87)	395/410 (96,3)	2,40 (14,74)	1,19 (14,81)	0,08 [-0,06; 0,22]
Wo. 28	351/392 (89,5)	2,80 (16,67)	382/410 (93,2)	3,40 (17,18)	-0,64 (16,94)	-0,04 [-0,18; 0,11]
Wo. 36	332/392 (84,7)	2,80 (16,05)	373/410 (91,0)	4,30 (18,09)	-1,54 (17,16)	-0,09 [-0,24; 0,06]
Wo. 52	314/392 (80,1)	2,20 (17,63)	355/410 (86,6)	3,80 (17,73)	-1,56 (17,68)	-0,09 [-0,24; 0,06]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-61: Ergebnisse für „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 12	133/134 (99,3)	0,10 (16,83)	142/142 (100,0)	-1,00 (15,04)	1,11 (15,93)	0,07 [-0,17; 0,31]
Wo. 24	118/134 (88,1)	0,10 (16,64)	131/142 (92,3)	0,40 (13,85)	-0,27 (15,24)	-0,02 [-0,27; 0,23]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mittlerer EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten

Tabelle Anhang 4G-62: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
Wo. 0	308/310 (99,4)	58,20 (17,92)	281/281 (100,0)	60,80 (19,60)
Wo. 8	304/310 (98,1)	63,20 (17,67)	277/281 (98,6)	62,90 (19,50)
Wo. 12	292/310 (94,2)	65,10 (18,24)	270/281 (96,1)	65,30 (18,59)
Wo. 28	278/310 (89,7)	64,30 (17,59)	260/281 (92,5)	65,30 (18,24)
Wo. 36	263/310 (84,8)	65,30 (18,05)	253/281 (90,0)	64,80 (18,50)
Wo. 52	248/310 (80,0)	63,20 (17,96)	241/281 (85,8)	66,70 (17,84)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-63: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	308/310 (99,4)	58,20 (17,92)	281/281 (100,0)	60,80 (19,60)
Wo. 8	304/310 (98,1)	63,20 (17,67)	277/281 (98,6)	62,90 (19,50)
Wo. 12	292/310 (94,2)	65,10 (18,24)	270/281 (96,1)	65,30 (18,59)
Wo. 28	278/310 (89,7)	64,30 (17,57)	260/281 (92,5)	65,30 (18,24)
Wo. 36	263/310 (84,8)	65,30 (18,05)	253/281 (90,0)	64,80 (18,55)
Wo. 52	142/310 (45,8)	62,30 (19,06)	125/281 (44,5)	65,60 (18,99)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-64: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	110/110 (100,0)	76,20 (16,58)	120/120 (100,0)	76,70 (15,03)
Wo. 24	110/110 (100,0)	75,40 (15,51)	120/120 (100,0)	75,50 (16,39)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-65: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	483/483 (100,0)	64,50 (18,56)	480/480 (100,0)	63,80 (19,59)
Wo. 12	482/483 (99,8)	67,60 (17,74)	476/480 (99,2)	69,80 (17,88)
Wo. 36	352/483 (72,9)	70,20 (17,85)	356/480 (74,2)	70,90 (16,87)
Wo. 52	354/483 (73,3)	70,00 (17,77)	367/480 (76,5)	69,30 (17,63)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-66: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	955/957 (99,8)	74,90 (17,22)	983/983 (100,0)	73,80 (17,91)
Wo. 12	944/957 (98,6)	76,00 (16,56)	973/983 (99,0)	75,80 (17,60)
Wo. 28	853/957 (89,1)	75,50 (16,23)	896/983 (91,1)	75,60 (16,75)
Wo. 52	687/957 (71,8)	76,60 (17,20)	752/983 (76,5)	75,20 (17,67)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-67: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	325/326 (99,7)	75,40 (18,65)	348/349 (99,7)	77,00 (17,25)
Wo. 12	322/326 (98,8)	76,40 (17,74)	345/349 (98,9)	75,40 (17,39)
Wo. 28	281/326 (86,2)	75,30 (17,56)	307/349 (88,0)	74,50 (19,56)
Wo. 52	240/326 (73,6)	75,20 (18,00)	282/349 (80,8)	74,20 (19,53)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-68: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	392/392 (100,0)	65,30 (18,79)	408/410 (99,5)	63,30 (18,24)
Wo. 8	387/392 (98,7)	67,90 (18,46)	402/410 (98,0)	65,10 (17,89)
Wo. 12	380/392 (96,9)	69,20 (17,46)	395/410 (96,3)	66,00 (17,13)
Wo. 28	351/392 (89,5)	68,60 (17,42)	382/410 (93,2)	67,00 (17,89)
Wo. 36	332/392 (84,7)	68,50 (17,54)	373/410 (91,0)	67,80 (18,35)
Wo. 52	314/392 (80,1)	68,00 (18,74)	355/410 (86,6)	67,90 (18,38)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-69: Ergebnisse für „Mittlere EQ-5D VAS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Wo. 0	134/134 (100,0)	76,20 (15,16)	142/142 (100,0)	76,10 (16,77)
Wo. 12	133/134 (99,3)	76,60 (18,02)	142/142 (100,0)	75,10 (16,70)
Wo. 24	118/134 (88,1)	76,30 (16,02)	131/142 (92,3)	77,00 (14,95)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen.

Es lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

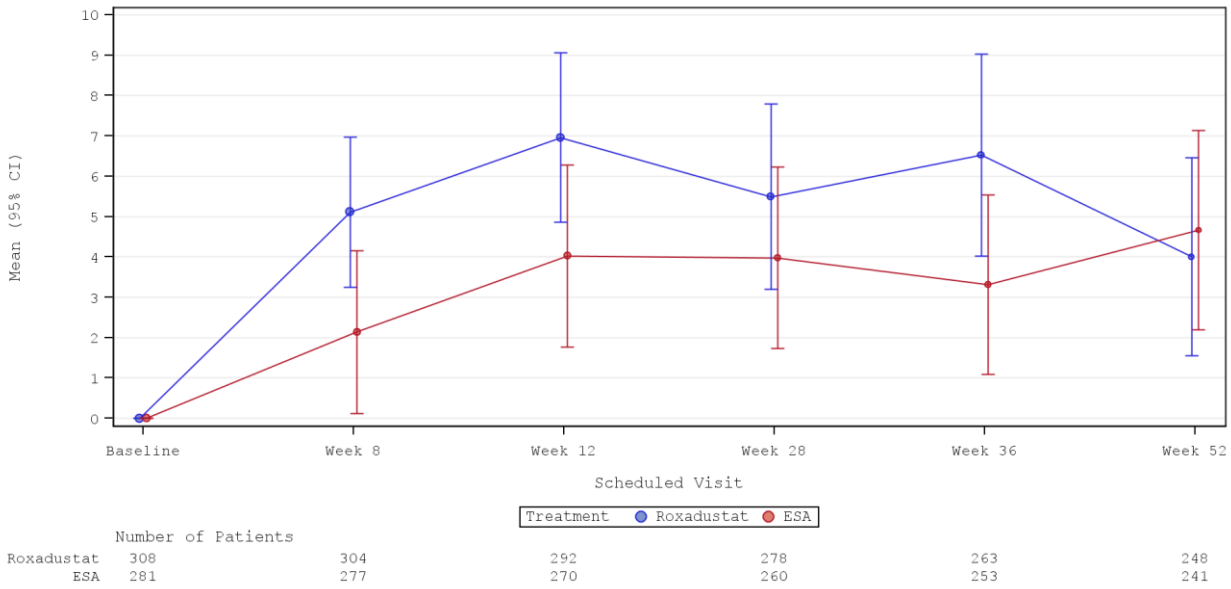


Abbildung Anhang 4G-37: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

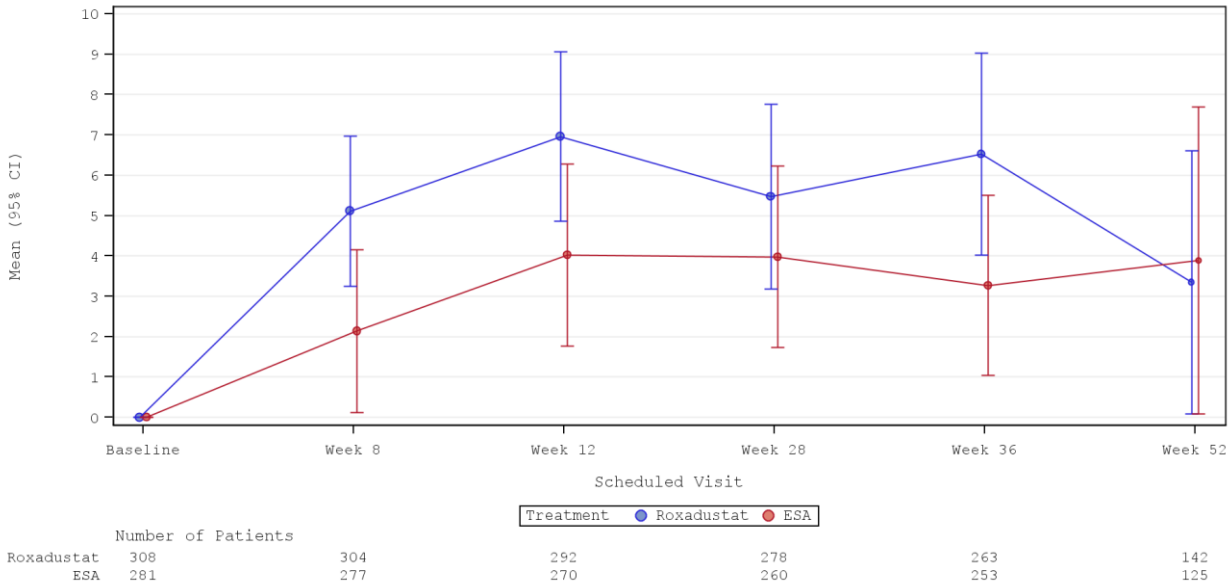


Abbildung Anhang 4G-38: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

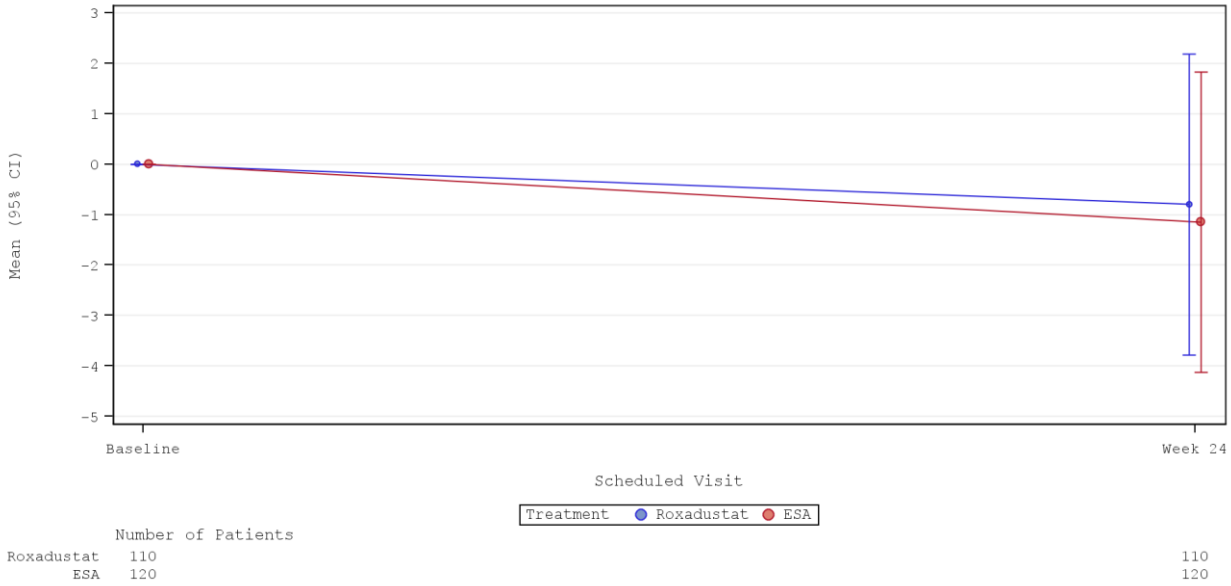


Abbildung Anhang 4G-39: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

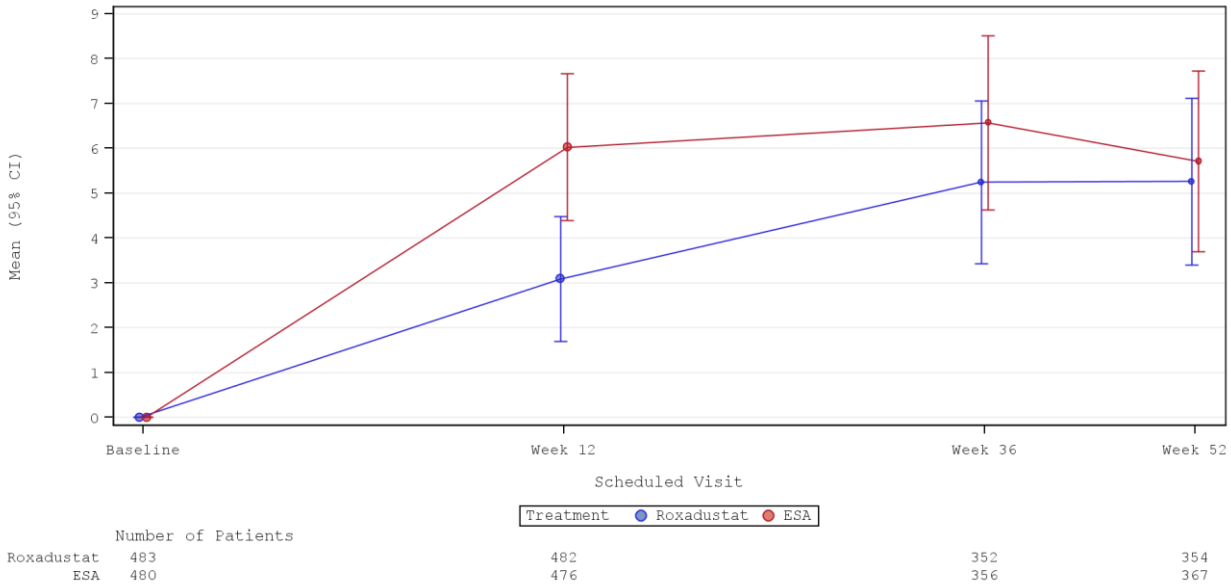


Abbildung Anhang 4G-40: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

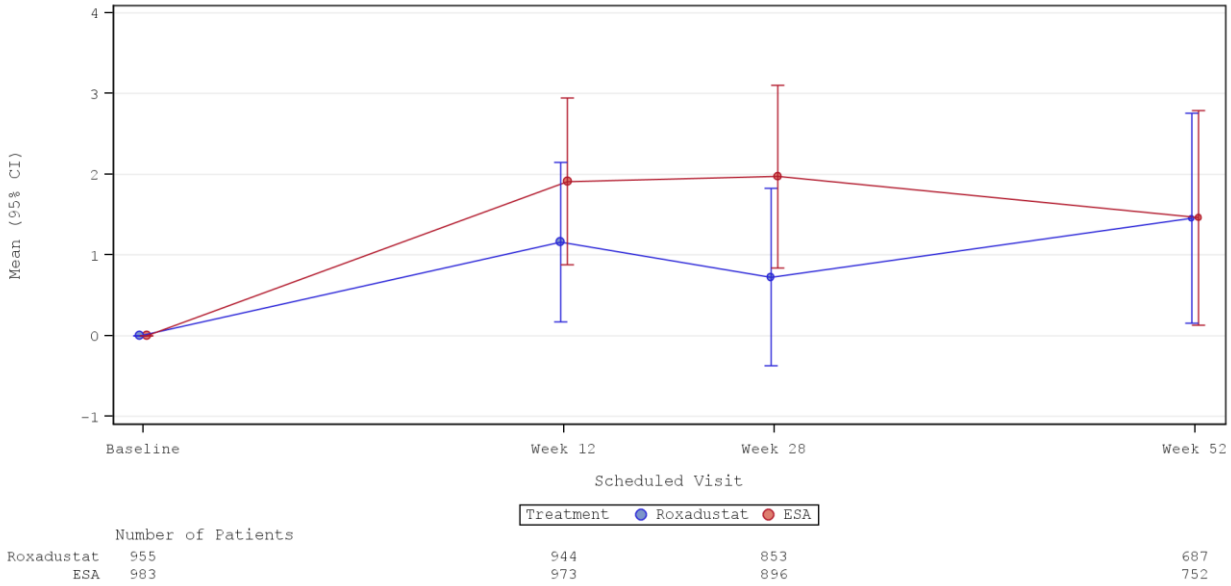


Abbildung Anhang 4G-41: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie ROCKIES (D5740C00002)

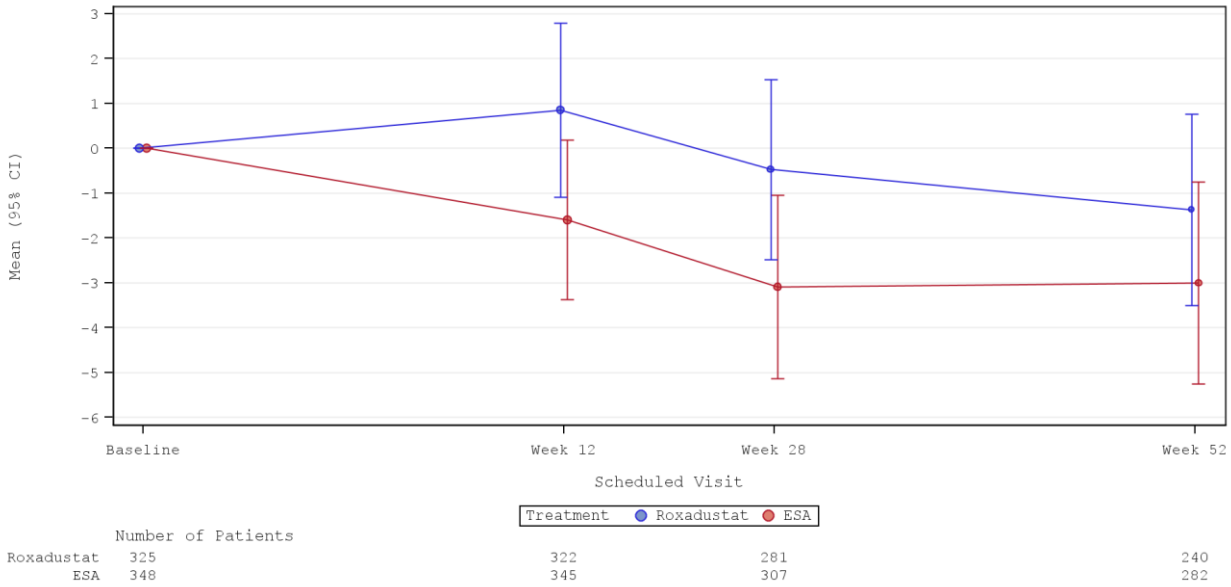


Abbildung Anhang 4G-42: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

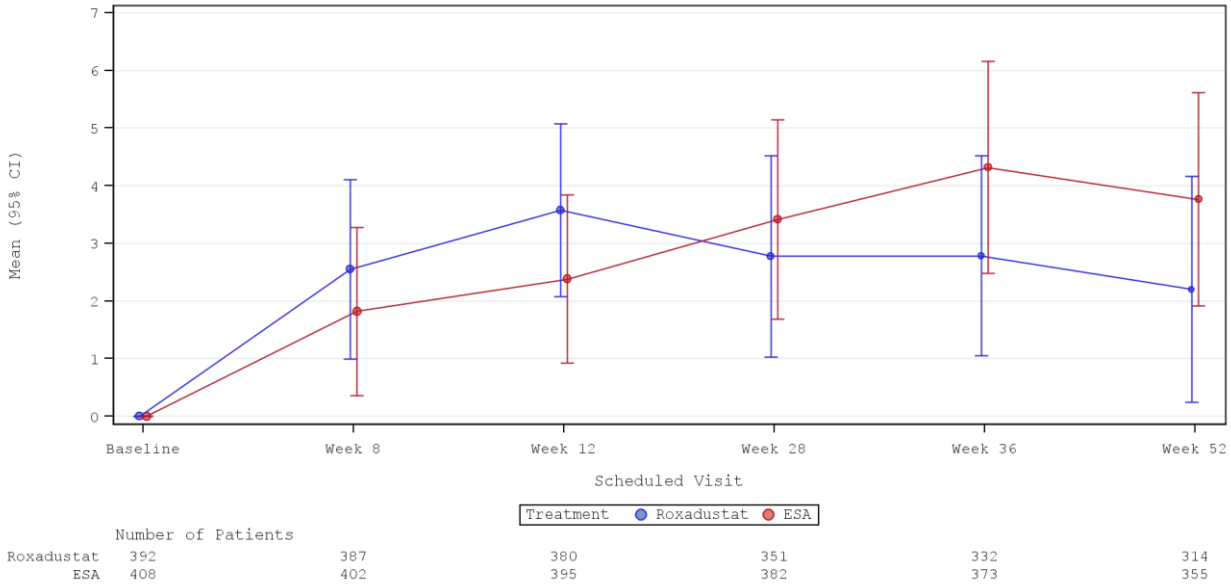
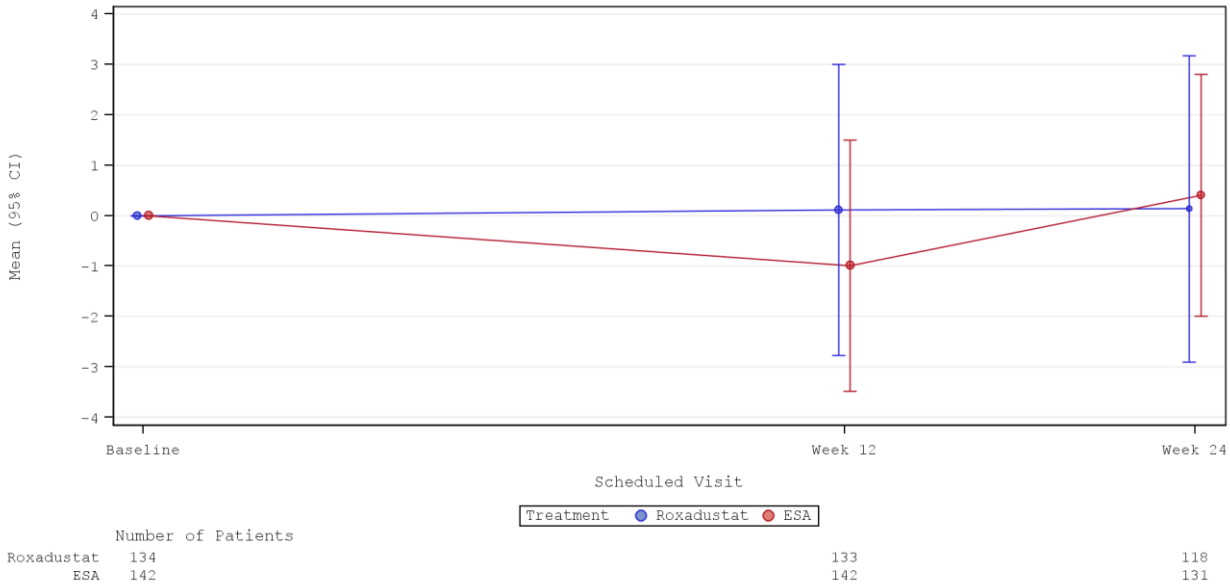


Abbildung Anhang 4G-43: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)



Number of Patients			
Roxadustat	134	133	118
ESA	142	142	131

Abbildung Anhang 4G-44: Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

4G.1.5.5Endpunkt „Verbesserung im PGIC“

Tabelle Anhang 4G-70: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung im PGIC“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes selbstbewertetes Instrument, das die Veränderung des Gesamtstatus der Patienten seit Beginn der Studie auf einer qualitativen 7-Punkte-Skala misst, die vom Wert 1 (sehr viel verbessert) bis zum Wert 7 (sehr viel schlimmer) reicht. Ausgewertet wurde • die Zeit bis zur ersten generellen Verbesserung des gesundheitlichen Gesamtzustandes, definiert als Zeit bis zur Beurteilung als „sehr viel verbessert“, „viel verbessert“ oder „verbessert“ (Wert 1 bis 3) und • die Zeit bis zur ersten bedeutenden Verbesserung des gesundheitlichen Gesamtzustandes, definiert als Zeit bis zur Beurteilung als „sehr viel verbessert“ oder „viel verbessert“ (Wert 1 oder 2). Basis der Analysen war die HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle Anhang 4G-71: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Verbesserung im PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Erhebungszeitpunkte (Wo.)						
	6	8	12	24	28	36	52
DOLOMITES		•	•		•	•	•
PYRENEES		•	•		•	•	•
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-72: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Verbesserung PGIC“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA	
	n/N[a]	%	n/N[a]	%
DOLOMITES (1517-CL-0610)	313/323	96,9	283/293	96,6
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	313/323	96,9	283/293	96,6
PYRENEES (1517-CL-0613)	397/415	95,7	410/421	97,4
a: Anzahl Patienten in HRQoL-Population (n) pro Anzahl Patienten in gesamter ITT-Population (N). Die HRQoL-Population schließt alle Studienteilnehmer in der ITT-Population ein, für die ein Baseline-QoL-Wert und min. eine Post-Baseline-QoL-Wert aus dem jeweiligen Fragebogen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Zeit bis zur ersten Verbesserung im PGIC

Tabelle Anhang 4G-73: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Verbesserung im PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Ereignis	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten generellen Verbesserung im PGIC (Wert 1 bis 3)							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	313	302 (96,5)	1,9 [n. e.; n. e.]	283	265 (93,6)	1,9 [n. e.; n. e.]	1,03 [0,88; 1,22] p = 0,685
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	313	302 (96,5)	1,9 [n. e.; n. e.]	283	263 (92,9)	1,9 [n. e.; n. e.]	1,04 [0,88; 1,22] p = 0,669
PYRENEES (1517-CL-0613)	397	325 (81,9)	1,9 [1,9; 1,9]	410	315 (76,8)	2,8 [1,9; 2,8]	1,29 [1,11; 1,51] p = 0,001
Zeit bis zur ersten bedeutenden Verbesserung im PGIC (Wert 1 oder 2)							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	313	204 (65,2)	6,5 [2,8; 6,5]	283	191 (67,5)	2,8 [2,8; 6,5]	0,91 [0,74; 1,10] p = 0,330
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	313	200 (63,9)	6,5 [2,8; 6,5]	283	183 (64,7)	2,8 [2,8; 6,5]	0,91 [0,75; 1,11] p = 0,367
PYRENEES (1517-CL-0613)	397	174 (43,8)	12,1 [12,0; n. e.]	410	161 (39,3)	n. e. [12,1; n. e.]	1,28 [1,03; 1,58] p = 0,026

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

In der HRQoL-Population der Studie Pyrenees (1517-CL-0613) erreichten im Roxadustat-Arm 81,9 % (325/397) der Patienten eine generelle Verbesserung im PGIC (Wert 1 bis 3), sowie 76,8 % (315/410) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten generellen Verbesserung im PGIC betrug im Roxadustat-Arm 1,9 Monate (95 %-KI [1,9; 1,9]), sowie im ESA-Arm 2,8 Monate (95 %-KI [1,9; 2,8]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,29 (95 %-KI [1,11; 1,51], p = 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

In der HRQoL-Population der Studie Pyrenees (1517-CL-0613) erreichten im Roxadustat-Arm 43,8 % (174/397) der Patienten eine bedeutende Verbesserung im PGIC (Wert 1 oder 2), sowie 39,3 % (161/410) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zur ersten bedeutenden Verbesserung im PGIC betrug im Roxadustat-Arm 12,1 Monate (95 %-KI [12,0; n. e.]), sowie im ESA-Arm n. e. Monate (95 %-KI [12,1; n. e.]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,28 (95 %-KI [1,03; 1,58], p = 0,026) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

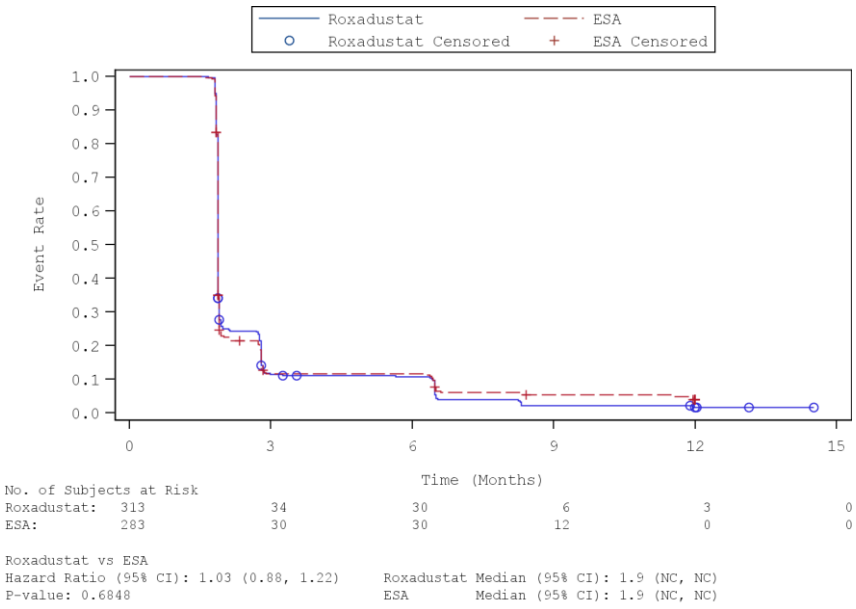


Abbildung Anhang 4G-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

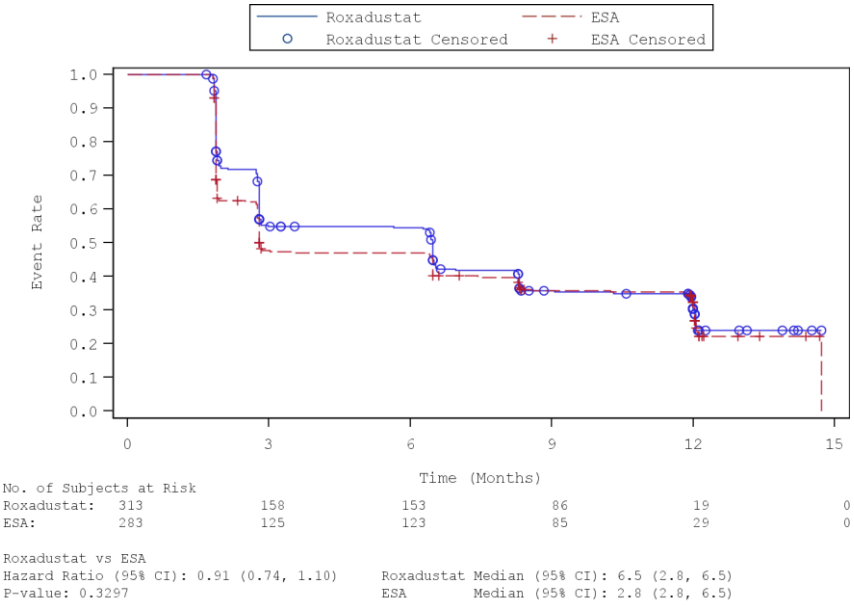


Abbildung Anhang 4G-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

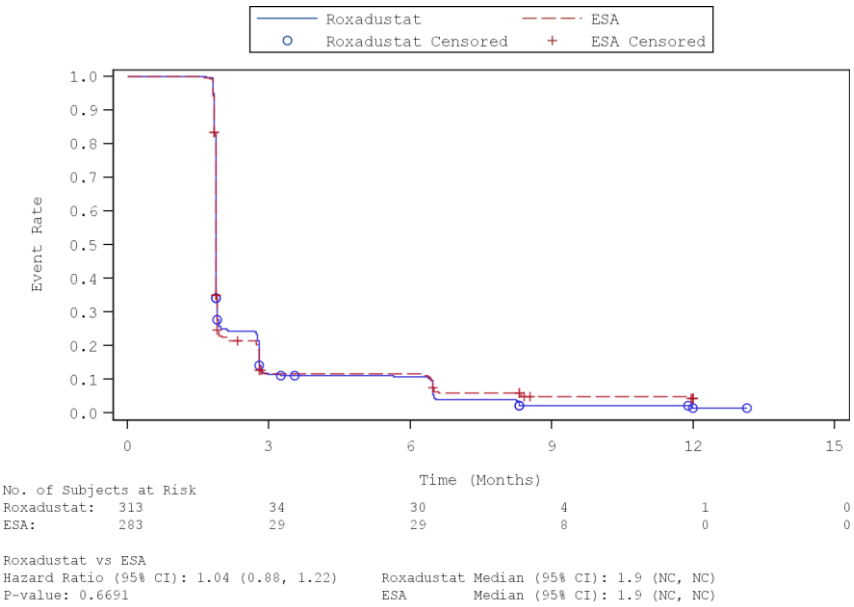


Abbildung Anhang 4G-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

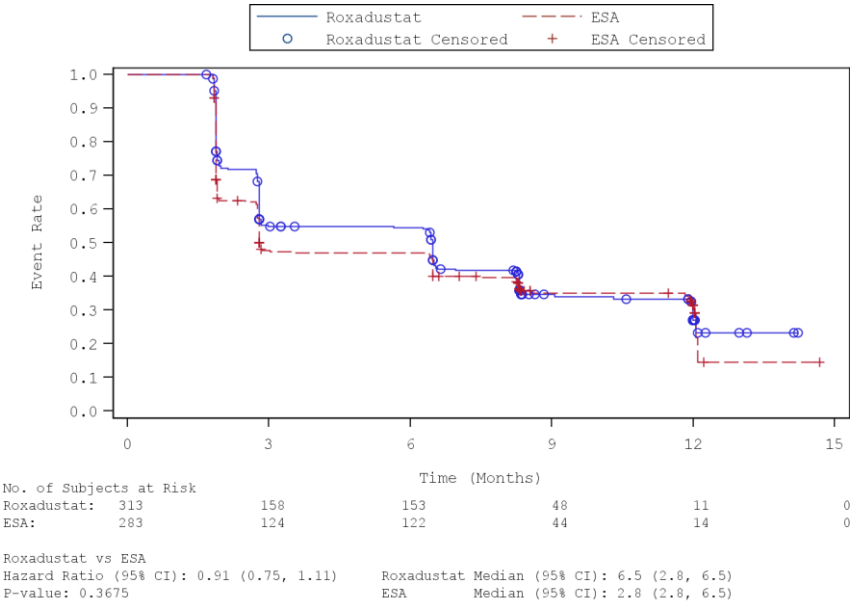


Abbildung Anhang 4G-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

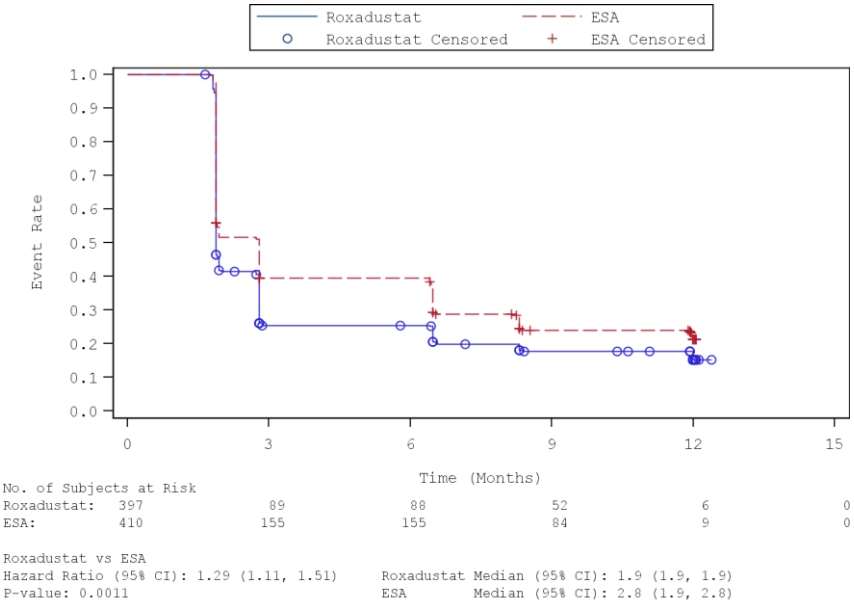


Abbildung Anhang 4G-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – generelle Verbesserung im PGIC“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

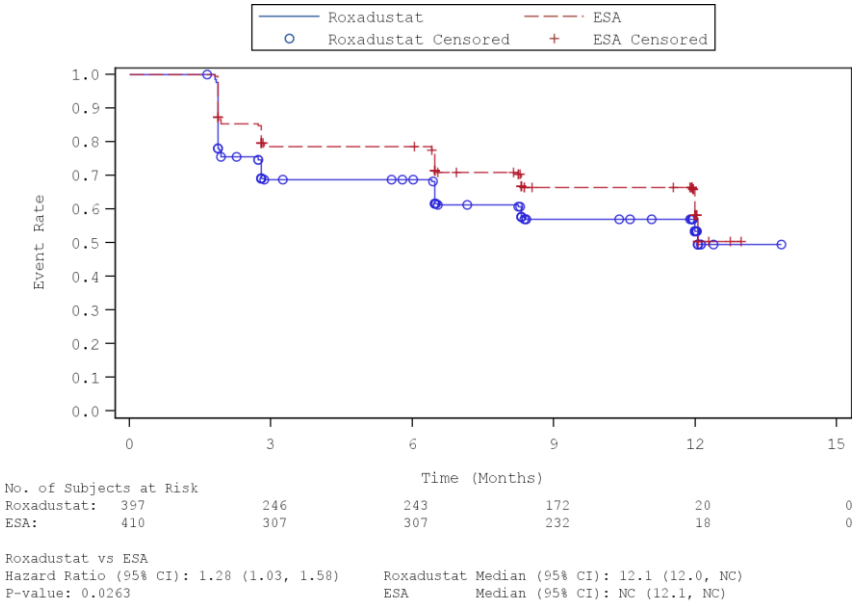


Abbildung Anhang 4G-50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im PGIC – bedeutende Verbesserung im PGIC“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

N: Anzahl der Studienteilnehmer im Behandlungsarm, Prozentsätze beziehen sich auf N (Anzahl Patienten in der HRQoL-Population). N*: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten beim Besuch.

Abbildung Anhang 4G-51: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

N: Anzahl der Studienteilnehmer im Behandlungsarm, Prozentsätze beziehen sich auf N (Anzahl Patienten in der HRQoL-Population). N*: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten beim Besuch.

Abbildung Anhang 4G-52: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

N: Anzahl der Studienteilnehmer im Behandlungsarm, Prozentsätze beziehen sich auf N (Anzahl Patienten in der HRQoL-Population). N*: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten beim Besuch.

Abbildung Anhang 4G-53: Veränderung des PGIC im zeitlichen Verlauf – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

4G.1.5.6Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“

Tabelle Anhang 4G-74: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung im FACT-An“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Der FACT-An beinhaltet 47 Elemente und gliedert sich in 5 Subskalen: • Subskala zum physischen Wohlbefinden (7 Elemente, Score-Bereich 0 – 28) • Subskala zum sozialen/familiären Wohlbefinden (7 Elemente, Score-Bereich 0 – 28) • Subskala zum emotionalen Wohlbefinden (6 Elemente, Score-Bereich 0 – 24) • Subskala zum funktionalen Wohlbefinden (7 Elemente, Score-Bereich 0 – 28) • Subskala zur Anämie (AnS) (20 Elemente, Score-Bereich 0 – 80) • FACT-An Total-Score (FACT-An, 47 Elemente, Score-Bereich 0 – 188) Ein höherer FACT-An Score entspricht einer verbesserten Lebensqualität. Der FACT-An fragt die Lebensqualität der letzten 7 T. ab. Jedes Element wurde auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet, wobei „0“ für „gar nicht zutreffend“ und „4“ für „sehr zutreffend“ steht. Die Scores der Subskalen und der Total-Score wurden durch Addition der entsprechenden Elemente gebildet. Bei der Interpretation ist darauf zu achten, dass einige Scores für die Herleitung des Total-Scores umgekehrt werden. Bei fehlenden Elementen konnten Subskalen-Scores anteilig berechnet werden. Dazu wurde die Summe der Subskala mit der Anzahl der Elemente in der Subskala multipliziert und dann durch die Anzahl der tatsächlich beantworteten Elemente dividiert. Bei fehlenden Daten war die anteilige Berechnung nach Subskala auf diese Weise zulässig, solange mehr als 50 % der Elemente beantwortet werden. Der FACT-An Total-Score wurde nur berechnet, wenn die Gesamtrücklaufquote (basierend auf dem herangezogenen HRQoL-Analyseset) über 80 % lag. Es wurden für den FACT-An Total-Score und die AnS die Veränderung zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 im Rahmen einer MMRM-Analyse, sowie für einzelne Erhebungszeitpunkte bis max Wo. 52, definiert als Post¬baseline-Wert minus Baseline-Wert, bestimmt. Weiter wurden Zeit bis zum ersten Ansprechen anhand der AnS (≥ 3 Punkte) und anhand des FACT-An Total-Score (≥ 7 Punkte) ausgewertet. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten verfügbaren Datum mit ausgefülltem Fragebogen zensiert. Basis der Analysen war die HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES, davon abweichend: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Die Veränderung zu Baseline wurde für die VAS über den Studienverlauf bis max Wo. 24 anhand einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt ausgewertet, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle Anhang 4G-75: Erhebungszeitraum und -punkte für „Verbesserung im FACT-An“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Erhebungszeitpunkte (Wo.)**						
	6	**8**	**12**	**24**	**28**	**36**	**52**
DOLOMITES		•	•		•	•	•
1517-CL-0310				•			
HIMALAYAS			•			•	•
SIERRAS			•		•		•
PYRENEES		•	•		•	•	•
1517-CL-0307			•	•			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-76: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Verbesserung im FACT-An“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a]	**%**	**n/N[a]**	**%**
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/323	96,6	282/293	96,2
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/323	96,6	282/293	96,2
1517-CL-0310	110/132	83,3	120/131	91,6
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	481/522	92,1	477/521	91,6
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/370	88,1	349/371	94,1
PYRENEES (1517-CL-0613)	392/415	94,5	410/421	97,4
1517-CL-0307	134/151	88,7	142/152	93,4
a: Anzahl Patienten in HRQoL-Population (n) pro Anzahl Patienten in gesamter ITT-Population (N). Die HRQoL-Population schließt alle Studienteilnehmer in der ITT-Population ein, für die ein Baseline-QoL-Wert und min. eine Post-Baseline-QoL-Wert aus dem jeweiligen Fragebogen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline

Tabelle Anhang 4G-77: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline über den gesamten Studienverlauf (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den gesamten Studienverlauf (MMRM)						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	4,14 (0,52)	281/282 (99,6)	4,71 (0,55)	-0,57 [-2,05; 0,91] p = 0,450	-0,05 [-0,21; 0,11]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	4,01 (0,53)	281/282 (99,6)	4,54 (0,56)	-0,53 [-2,04; 0,99] p = 0,494	-0,05 [-0,21; 0,11]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-0,35[c] (0,67)	120/120 (100,0)	-1,00[c] (0,64)	0,65 (0,93) p = 0,482	0,09[c] [-0,17; 0,35]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	481/483 (99,6)	2,50 (0,41)	477/477 (100,0)	3,20 (0,41)	-0,70 [-1,82; 0,43] p = 0,224	-0,07 [-0,19; 0,06]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-0,53 (0,47)	349/349 (100,0)	-0,27 (0,45)	-0,25 [-1,53; 1,02] p = 0,696	-0,03 [-0,18; 0,13]
PYRENEES (1517-CL-0613)	390/392 (99,5)	0,86 (0,44)	409/410 (99,8)	0,57 (0,43)	0,30 [-0,90; 1,50] p = 0,627	0,03 [-0,11; 0,17]
1517-CL-0307	134/134 (100,0)	-0,10 (0,57)	142/142 (100,0)	-0,07 (0,55)	-0,04 [-1,60; 1,53] p = 0,964	-0,00 [-0,24; 0,23]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den gesamten Studienverlauf (MMRM)						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	308/312 (98,7)	6,52 (1,02)	279/282 (98,9)	7,44 (1,07)	-0,93 [-3,83; 1,97] p = 0,531	-0,04 [-0,20; 0,12]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	308/312 (98,7)	6,23 (1,04)	279/282 (98,9)	7,13 (1,09)	-0,90 [-3,86; 2,06] p = 0,551	-0,04 [-0,20; 0,12]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	0,22[c] (1,41)	120/120 (100,0)	-1,76[c] (1,35)	1,98 (1,96) p = 0,313	0,13[c] [-0,13; 0,39]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	481/483 (99,6)	3,61 (0,83)	477/477 (100,0)	5,14 (0,83)	-1,53 [-3,83; 0,76] p = 0,190	-0,07 [-0,20; 0,05]

Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	325/326 (99,7)	-2,11 (0,96)	348/349 (99,7)	-1,57 (0,92)	-0,54 [-3,15; 2,06] p = 0,683	-0,03 [-0,18; 0,12]
PYRENEES (1517-CL-0613)	389/392 (99,2)	0,16 (0,89)	409/410 (99,8)	0,40 (0,87)	-0,24 [-2,68; 2,20] p = 0,848	-0,01 [-0,15; 0,13]
1517-CL-0307	134/134 (100,0)	-2,33 (1,18)	142/142 (100,0)	-1,05 (1,14)	-1,28 [-4,52; 1,96] p = 0,437	-0,08 [-0,32; 0,15]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden deskriptive Ergebnisse (MW (SD), MWD (SD), Hedges' g [95%-KI]) zu „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt Wo. 24".

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-78: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	307/312 (98,4)	4,30 (11,35)	277/282 (98,2)	3,60 (11,31)	0,63 (11,33)	0,06 [-0,11; 0,22]
Wo. 12	295/312 (94,6)	5,50 (12,83)	270/282 (95,7)	5,50 (12,08)	-0,01 (12,48)	-0,00 [-0,17; 0,16]
Wo. 28	281/312 (90,1)	4,70 (12,79)	261/282 (92,6)	4,40 (12,62)	0,22 (12,71)	0,02 [-0,15; 0,19]
Wo. 36	264/312 (84,6)	5,10 (13,03)	253/282 (89,7)	4,40 (13,84)	0,75 (13,43)	0,06 [-0,12; 0,23]
Wo. 52	250/312 (80,1)	3,30 (13,35)	239/282 (84,8)	5,10 (13,23)	-1,72 (13,29)	-0,13 [-0,31; 0,05]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	303/312 (97,1)	6,40 (20,89)	274/282 (97,2)	5,00 (20,70)	1,40 (20,80)	0,07 [-0,10; 0,23]
Wo. 12	291/312 (93,3)	9,10 (24,12)	269/282 (95,4)	9,00 (21,46)	0,13 (22,88)	0,01 [-0,16; 0,17]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 28	277/312 (88,8)	8,20 (24,24)	260/282 (92,2)	7,70 (23,75)	0,47 (24,00)	0,02 [-0,15; 0,19]
Wo. 36	259/312 (83,0)	9,00 (24,81)	252/282 (89,4)	7,30 (25,41)	1,71 (25,11)	0,07 [-0,11; 0,24]
Wo. 52	245/312 (78,5)	5,10 (26,01)	237/282 (84,0)	7,60 (24,84)	-2,55 (25,44)	-0,10 [-0,28; 0,08]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-79: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	307/312 (98,4)	4,30 (11,35)	277/282 (98,2)	3,60 (11,31)	0,63 (11,33)	0,06 [-0,11; 0,22]
Wo. 12	295/312 (94,6)	5,50 (12,83)	270/282 (95,7)	5,50 (12,08)	-0,01 (12,48)	-0,00 [-0,17; 0,16]
Wo. 28	281/312 (90,1)	4,70 (12,81)	261/282 (92,6)	4,40 (12,62)	0,24 (12,72)	0,02 [-0,15; 0,19]
Wo. 36	264/312 (84,6)	5,10 (13,03)	253/282 (89,7)	4,30 (13,87)	0,83 (13,44)	0,06 [-0,11; 0,23]
Wo. 52	143/312 (45,8)	1,90 (14,19)	125/282 (44,3)	3,50 (14,83)	-1,55 (14,49)	-0,11 [-0,35; 0,13]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	303/312 (97,1)	6,40 (20,89)	274/282 (97,2)	5,00 (20,70)	1,40 (20,80)	0,07 [-0,10; 0,23]
Wo. 12	291/312 (93,3)	9,10 (24,12)	269/282 (95,4)	9,00 (21,46)	0,13 (22,88)	0,01 [-0,16; 0,17]
Wo. 28	277/312 (88,8)	8,20 (24,27)	260/282 (92,2)	7,70 (23,75)	0,53 (24,02)	0,02 [-0,15; 0,19]
Wo. 36	259/312 (83,0)	9,00 (24,81)	252/282 (89,4)	7,20 (25,42)	1,81 (25,12)	0,07 [-0,10; 0,25]
Wo. 52	139/312 (44,6)	2,20 (27,72)	123/282 (43,6)	5,10 (27,49)	-2,89 (27,61)	-0,10 [-0,35; 0,14]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-80: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-0,30 (7,05)	120/120 (100,0)	-1,00 (7,02)	0,65 (7,03)	0,09 [-0,17; 0,35]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 24	110/110 (100,0)	0,20 (14,81)	120/120 (100,0)	-1,80 (14,85)	1,98 (14,83)	0,13 [-0,13; 0,39]
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle Anhang 4G-81: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	480/483 (99,4)	2,50 (10,61)	474/477 (99,4)	4,20 (11,32)	-1,72 (10,97)	-0,16 [-0,28; -0,03]
Wo. 36	351/483 (72,7)	2,60 (12,22)	355/477 (74,4)	3,20 (12,32)	-0,56 (12,27)	-0,05 [-0,19; 0,10]
Wo. 52	353/483 (73,1)	2,80 (12,00)	365/477 (76,5)	2,70 (13,15)	0,13 (12,60)	0,01 [-0,14; 0,16]

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	478/483 (99,0)	4,20 (20,95)	474/477 (99,4)	7,50 (20,72)	-3,26 (20,83)	-0,16 [-0,28; -0,03]
Wo. 36	349/483 (72,3)	3,60 (22,81)	355/477 (74,4)	4,50 (24,17)	-0,97 (23,51)	-0,04 [-0,19; 0,11]
Wo. 52	352/483 (72,9)	3,70 (23,86)	365/477 (76,5)	3,90 (25,54)	-0,20 (24,73)	-0,01 [-0,15; 0,14]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-82: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	322/326 (98,8)	-0,30 (10,82)	346/349 (99,1)	-0,30 (8,96)	0,04 (9,90)	0,00 [-0,15; 0,16]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,10 (11,29)	308/349 (88,3)	0,10 (9,95)	-0,18 (10,61)	-0,02 [-0,18; 0,14]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-0,70 (11,61)	283/349 (81,1)	-0,60 (10,97)	-0,05 (11,27)	-0,00 [-0,18; 0,17]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	321/326 (98,5)	-1,70 (21,43)	345/349 (98,9)	-1,50 (18,30)	-0,13 (19,87)	-0,01 [-0,16; 0,15]
Wo. 28	280/326 (85,9)	-1,40 (23,24)	307/349 (88,0)	-1,10 (20,04)	-0,28 (21,62)	-0,01 [-0,17; 0,15]
Wo. 52	239/326 (73,3)	-2,70 (24,51)	282/349 (80,8)	-2,10 (22,31)	-0,57 (23,35)	-0,02 [-0,20; 0,15]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-83: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	385/392 (98,2)	1,00 (9,28)	404/410 (98,5)	0,50 (9,66)	0,46 (9,47)	0,05 [-0,09; 0,19]
Wo. 12	379/392 (96,7)	1,50 (10,41)	394/410 (96,1)	1,10 (9,80)	0,41 (10,11)	0,04 [-0,10; 0,18]
Wo. 28	352/392 (89,8)	1,00 (10,99)	384/410 (93,7)	1,50 (11,76)	-0,50 (11,39)	-0,04 [-0,19; 0,10]
Wo. 36	331/392 (84,4)	0,90 (11,63)	373/410 (91,0)	0,90 (12,00)	0,04 (11,83)	0,00 [-0,14; 0,15]
Wo. 52	313/392 (79,8)	0,20 (12,79)	356/410 (86,8)	0,80 (12,81)	-0,63 (12,80)	-0,05 [-0,20; 0,10]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 8	383/392 (97,7)	0,80 (18,11)	404/410 (98,5)	0,80 (16,94)	0,03 (17,52)	0,00 [-0,14; 0,14]
Wo. 12	378/392 (96,4)	2,00 (20,72)	394/410 (96,1)	1,20 (19,13)	0,74 (19,92)	0,04 [-0,10; 0,18]
Wo. 28	352/392 (89,8)	0,70 (21,87)	384/410 (93,7)	1,80 (22,18)	-1,10 (22,03)	-0,05 [-0,19; 0,09]
Wo. 36	331/392 (84,4)	0,20 (23,40)	373/410 (91,0)	0,90 (23,91)	-0,74 (23,67)	-0,03 [-0,18; 0,12]
Wo. 52	313/392 (79,8)	-1,20 (24,54)	355/410 (86,6)	0,50 (25,12)	-1,74 (24,85)	-0,07 [-0,22; 0,08]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-84: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	133/134 (99,3)	-0,10 (8,59)	142/142 (100,0)	0,20 (7,14)	-0,33 (7,87)	-0,04 [-0,28; 0,19]

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
Wo. 24	118/134 (88,1)	-0,20 (7,90)	131/142 (92,3)	-0,10 (8,22)	-0,15 (8,07)	-0,02 [-0,27; 0,23]
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten						
Wo. 12	133/134 (99,3)	-2,30 (16,81)	142/142 (100,0)	-1,00 (13,95)	-1,30 (15,40)	-0,08 [-0,32; 0,15]
Wo. 24	118/134 (88,1)	-2,80 (17,69)	131/142 (92,3)	-0,50 (16,30)	-2,25 (16,97)	-0,13 [-0,38; 0,12]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mittlerer FACT-An AnS und Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten

Tabelle Anhang 4G-85: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	312/312 (100,0)	48,10 (14,54)	281/282 (99,6)	49,70 (15,16)
Wo. 8	307/312 (98,4)	52,20 (13,37)	277/282 (98,2)	53,30 (14,87)
Wo. 12	295/312 (94,6)	53,60 (13,96)	270/282 (95,7)	55,30 (15,03)
Wo. 28	281/312 (90,1)	52,90 (13,92)	261/282 (92,6)	54,30 (14,67)
Wo. 36	264/312 (84,6)	53,50 (14,21)	253/282 (89,7)	54,40 (15,39)
Wo. 52	250/312 (80,1)	52,10 (14,27)	239/282 (84,8)	55,30 (14,01)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	308/312 (98,7)	118,40 (27,28)	279/282 (98,9)	121,80 (29,73)
Wo. 8	303/312 (97,1)	124,70 (26,71)	274/282 (97,2)	126,60 (30,58)
Wo. 12	291/312 (93,3)	127,50 (28,48)	269/282 (95,4)	131,00 (30,26)
Wo. 28	277/312 (88,8)	126,60 (27,59)	260/282 (92,2)	129,80 (28,49)
Wo. 36	259/312 (83,0)	127,80 (29,09)	252/282 (89,4)	129,80 (31,35)
Wo. 52	245/312 (78,5)	124,00 (28,32)	237/282 (84,0)	130,50 (28,90)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-86: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	312/312 (100,0)	48,10 (14,54)	281/282 (99,6)	49,70 (15,16)
Wo. 8	307/312 (98,4)	52,20 (13,37)	277/282 (98,2)	53,30 (14,87)
Wo. 12	295/312 (94,6)	53,60 (13,96)	270/282 (95,7)	55,30 (15,03)
Wo. 28	281/312 (90,1)	52,90 (13,92)	261/282 (92,6)	54,30 (14,67)
Wo. 36	264/312 (84,6)	53,50 (14,21)	253/282 (89,7)	54,30 (15,44)
Wo. 52	143/312 (45,8)	52,00 (15,38)	125/282 (44,3)	54,60 (15,01)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	308/312 (98,7)	118,40 (27,28)	279/282 (98,9)	121,80 (29,73)
Wo. 8	303/312 (97,1)	124,70 (26,71)	274/282 (97,2)	126,60 (30,58)
Wo. 12	291/312 (93,3)	127,50 (28,48)	269/282 (95,4)	131,00 (30,26)
Wo. 28	277/312 (88,8)	126,60 (27,59)	260/282 (92,2)	129,80 (28,49)
Wo. 36	259/312 (83,0)	127,80 (29,09)	252/282 (89,4)	129,70 (31,38)
Wo. 52	139/312 (44,6)	124,50 (30,40)	123/282 (43,6)	130,10 (31,64)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-87: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	110/110 (100,0)	62,40 (8,78)	120/120 (100,0)	62,10 (8,89)
Wo. 24	110/110 (100,0)	62,00 (9,15)	120/120 (100,0)	61,10 (10,08)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	110/110 (100,0)	141,40 (19,09)	120/120 (100,0)	142,00 (19,84)
Wo. 24	110/110 (100,0)	141,60 (19,47)	120/120 (100,0)	140,20 (23,27)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-88: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	481/483 (99,6)	54,40 (13,64)	477/477 (100,0)	53,90 (14,43)
Wo. 12	480/483 (99,4)	56,90 (12,72)	474/477 (99,4)	58,10 (12,79)
Wo. 36	351/483 (72,7)	57,40 (13,44)	355/477 (74,4)	57,90 (12,42)
Wo. 52	353/483 (73,1)	57,40 (13,40)	365/477 (76,5)	57,30 (12,86)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	481/483 (99,6)	127,90 (26,82)	477/477 (100,0)	127,40 (29,04)
Wo. 12	478/483 (99,0)	132,10 (27,12)	474/477 (99,4)	134,80 (27,26)
Wo. 36	349/483 (72,3)	132,30 (29,01)	355/477 (74,4)	133,20 (27,24)
Wo. 52	352/483 (72,9)	132,50 (29,07)	365/477 (76,5)	132,70 (26,50)
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-89: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“: aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	326/326 (100,0)	56,20 (14,65)	349/349 (100,0)	56,90 (13,85)
Wo. 12	322/326 (98,8)	56,00 (14,66)	346/349 (99,1)	56,50 (13,74)
Wo. 28	282/326 (86,5)	56,60 (14,26)	308/349 (88,3)	57,50 (14,12)
Wo. 52	241/326 (73,9)	56,00 (14,93)	283/349 (81,1)	56,60 (14,40)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	Roxadustat MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	ESA MW (SD)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	325/326 (99,7)	135,10 (31,36)	348/349 (99,7)	137,10 (29,32)
Wo. 12	321/326 (98,5)	133,50 (31,24)	345/349 (98,9)	135,40 (29,23)
Wo. 28	280/326 (85,9)	134,90 (31,24)	307/349 (88,0)	136,90 (29,86)
Wo. 52	239/326 (73,3)	133,30 (31,69)	282/349 (80,8)	135,50 (31,12)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-90: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	Roxadustat MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	ESA MW (SD)
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	390/392 (99,5)	56,20 (14,07)	409/410 (99,8)	54,80 (14,14)
Wo. 8	385/392 (98,2)	57,20 (14,51)	404/410 (98,5)	55,30 (14,57)
Wo. 12	379/392 (96,7)	57,90 (13,99)	394/410 (96,1)	56,00 (14,22)
Wo. 28	352/392 (89,8)	58,00 (13,75)	384/410 (93,7)	56,50 (14,14)
Wo. 36	331/392 (84,4)	58,20 (14,04)	373/410 (91,0)	56,10 (15,06)
Wo. 52	313/392 (79,8)	57,60 (14,31)	356/410 (86,8)	56,40 (15,00)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	389/392 (99,2)	132,50 (29,31)	409/410 (99,8)	129,50 (28,86)
Wo. 8	383/392 (97,7)	133,30 (30,82)	404/410 (98,5)	130,20 (30,09)
Wo. 12	378/392 (96,4)	134,70 (29,91)	394/410 (96,1)	131,10 (30,15)
Wo. 28	352/392 (89,8)	134,40 (29,11)	384/410 (93,7)	131,70 (30,34)
Wo. 36	331/392 (84,4)	134,70 (30,18)	373/410 (91,0)	131,40 (31,91)
Wo. 52	313/392 (79,8)	133,30 (30,74)	355/410 (86,6)	132,00 (31,16)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-91: Ergebnisse für „Mittlerer FACT-An zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	Roxadustat MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	ESA MW (SD)
Mittlerer FACT-An AnS zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	134/134 (100,0)	61,30 (9,98)	142/142 (100,0)	60,70 (10,66)
Wo. 12	133/134 (99,3)	61,30 (10,91)	142/142 (100,0)	60,80 (10,31)
Wo. 24	118/134 (88,1)	61,20 (10,68)	131/142 (92,3)	60,60 (11,56)
Mittlerer FACT-An Total-Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten				
Wo. 0	134/134 (100,0)	140,40 (22,48)	142/142 (100,0)	138,40 (22,78)
Wo. 12	133/134 (99,3)	138,20 (23,76)	142/142 (100,0)	137,40 (22,83)
Wo. 24	118/134 (88,1)	137,50 (25,21)	131/142 (92,3)	137,60 (24,59)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An

Tabelle Anhang 4G-92: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An AnS (≥ 3 Punkte)							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312	240 (76,9)	2,1 [1,9; 2,8]	282	225 (79,8)	1,9 [1,9; 2,8]	0,94 [0,78; 1,12] p = 0,469
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312	238 (76,3)	2,1 [1,9; 2,8]	282	223 (79,1)	1,9 [1,9; 2,8]	0,94 [0,78; 1,13] p = 0,505
1517-CL-0310	110	n. d.[c]	n. d.[c]	120	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483	288 (59,6)	8,3 [8,2; 8,3]	477	300 (62,9)	2,9 [2,8; 8,3]	0,94 [0,80; 1,11] p = 0,458
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326	159 (48,8)	12,0 [6,5; 12,1]	349	182 (52,1)	6,9 [6,5; 12,0]	0,97 [0,79; 1,20] p = 0,802

Studie	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
PYRENEES (1517-CL-0613)	392	251 (64,0)	2,8 [2,8; 6,5]	410	257 (62,7)	6,5 [2,8; 6,5]	1,08 [0,91; 1,29] p = 0,385
1517-CL-0307	134	58 (43,3)	5,7 [5,7; 5,9]	142	63 (44,4)	5,7 [5,6; n. e.]	0,98 [0,68; 1,40] p = 0,901
Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An Total-Score (≥ 7 Punkte)							
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312	219 (70,2)	2,8 [2,1; 3,0]	282	198 (70,2)	2,8 [2,8; 2,9]	1,04 [0,86; 1,27] p = 0,659
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312	215 (68,9)	2,8 [2,1; 3,0]	282	196 (69,5)	2,8 [2,8; 2,9]	1,04 [0,86; 1,26] p = 0,705
1517-CL-0310	110	n. d.[c]	n. d.[c]	120	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483	269 (55,7)	8,3 [8,3; 12,0]	477	285 (59,7)	8,3 [2,9; 8,3]	0,90 [0,76; 1,06] p = 0,218
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326	132 (40,5)	n. e. [12,0; n. e.]	349	153 (43,8)	12,1 [12,0; 12,2]	0,98 [0,78; 1,24] p = 0,870
PYRENEES (1517-CL-0613)	391	224 (57,3)	6,5 [2,9; 8,3]	410	239 (58,3)	6,5 [2,8; 8,3]	0,98 [0,82; 1,18] p = 0,869
1517-CL-0307	134	47 (35,1)	5,7 [5,7; n. e.]	142	49 (34,5)	n. e. [5,7; n. e.]	0,98 [0,66; 1,47] p = 0,932

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Ereigniszeit-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Vgl. Ergebnisse zu „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt Wo. 24“.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen.

Es lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

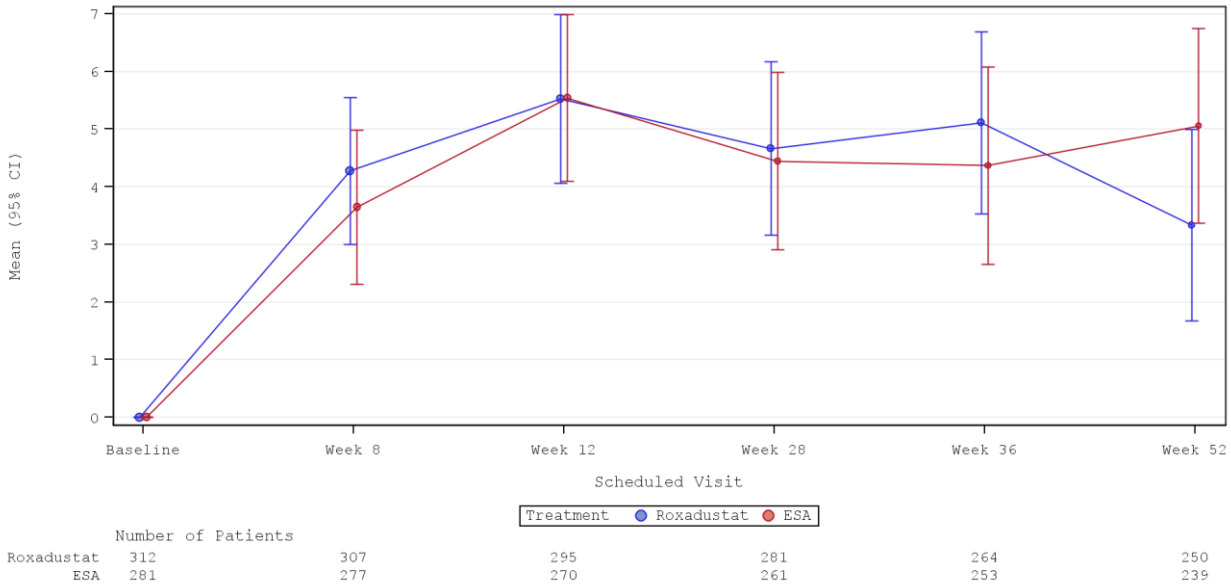


Abbildung Anhang 4G-54: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

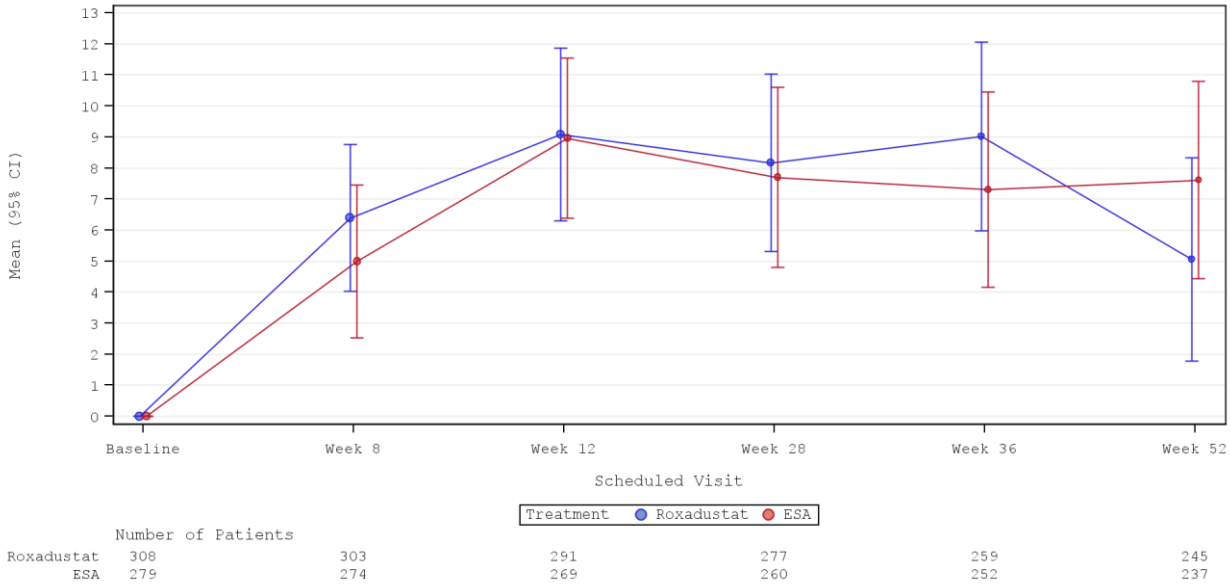


Abbildung Anhang 4G-55: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

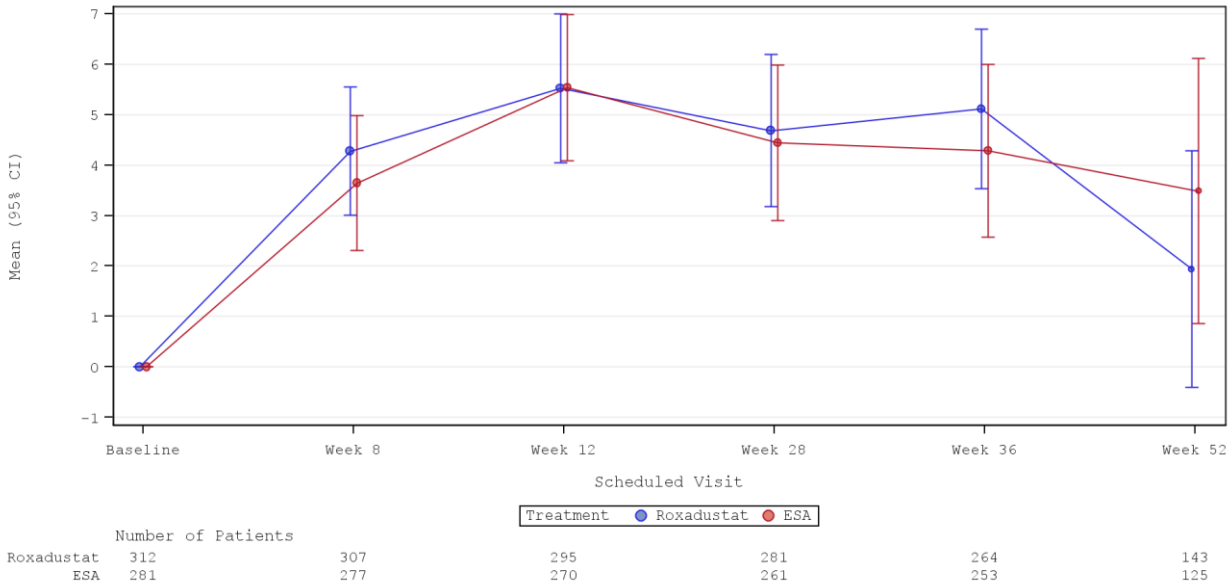


Abbildung Anhang 4G-56: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

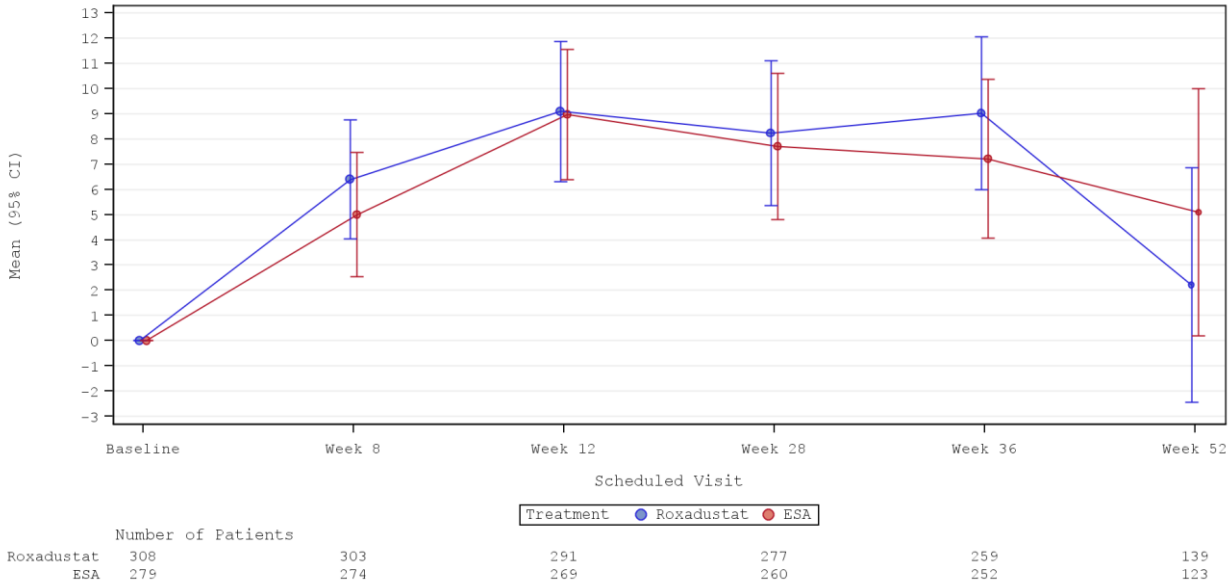


Abbildung Anhang 4G-57: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

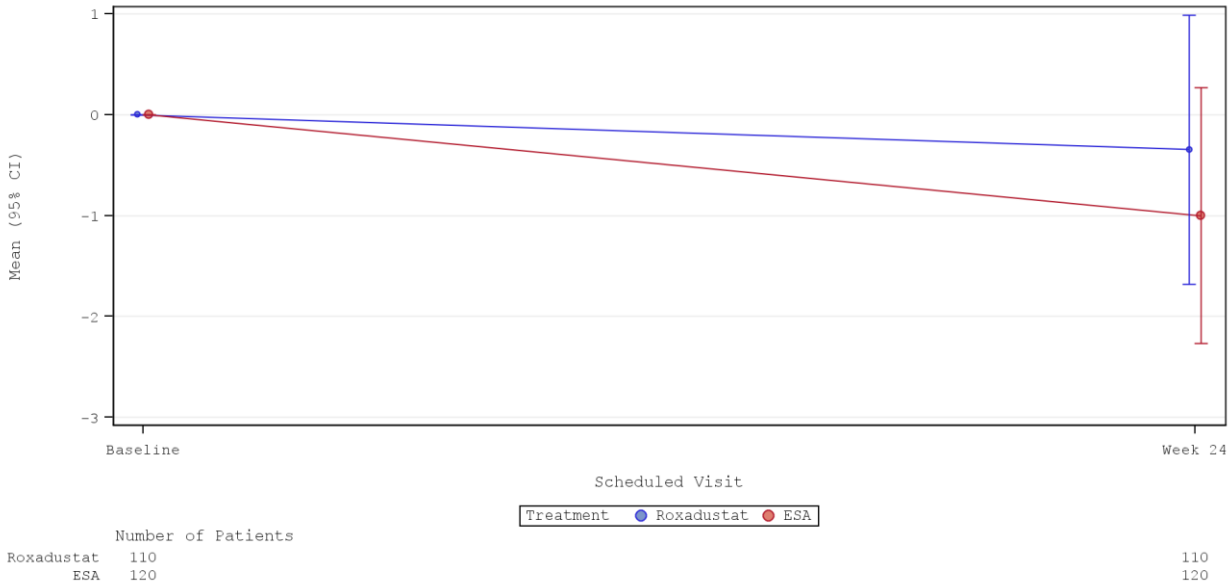


Abbildung Anhang 4G-58: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

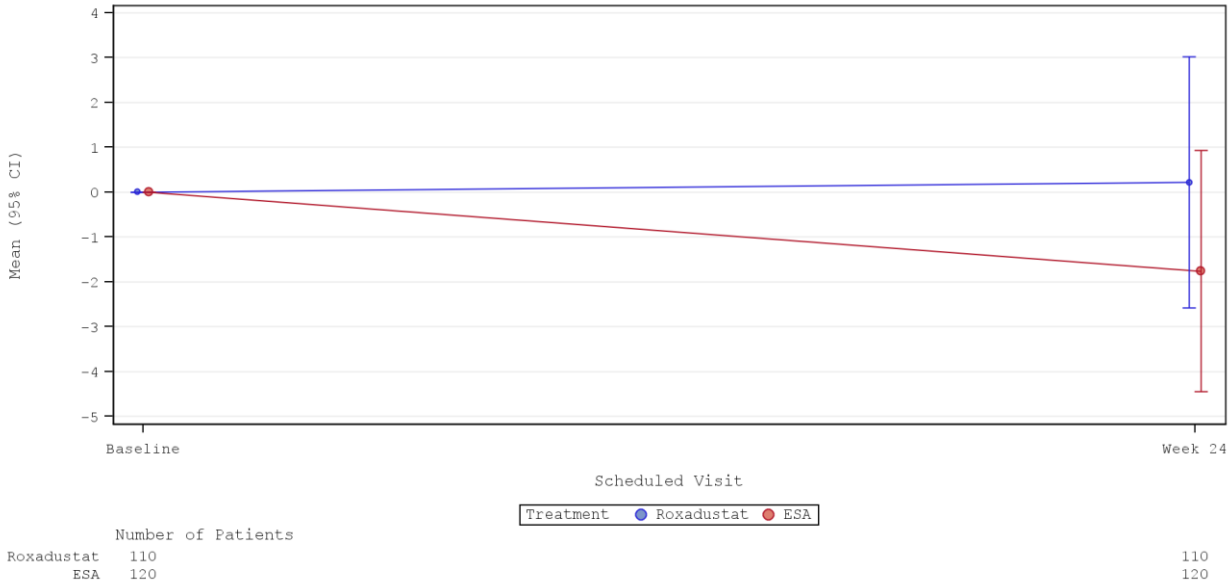
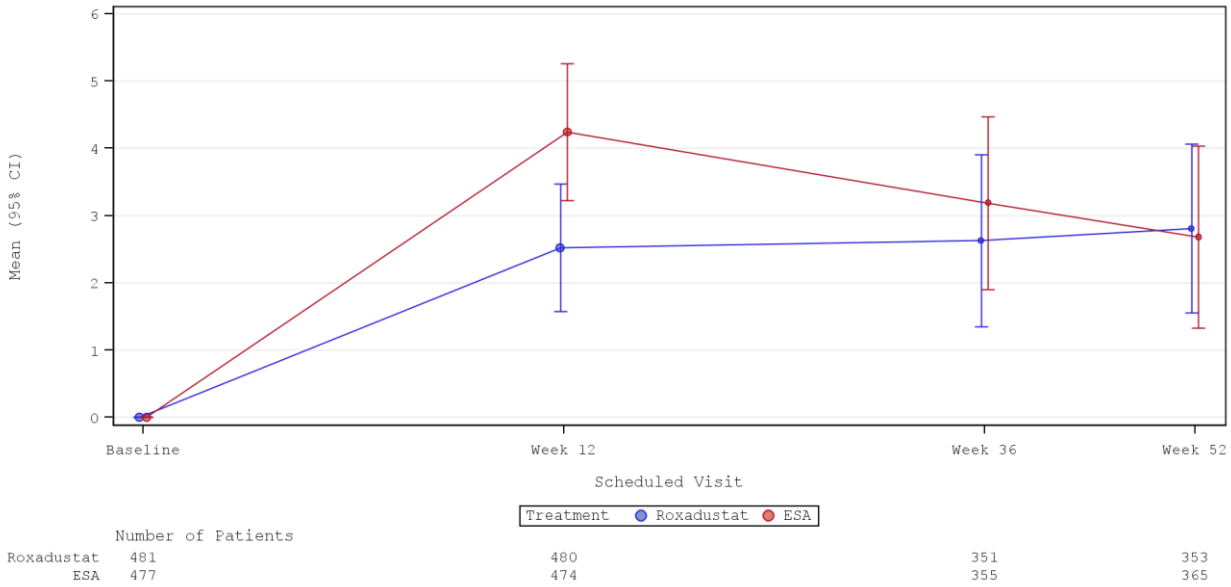
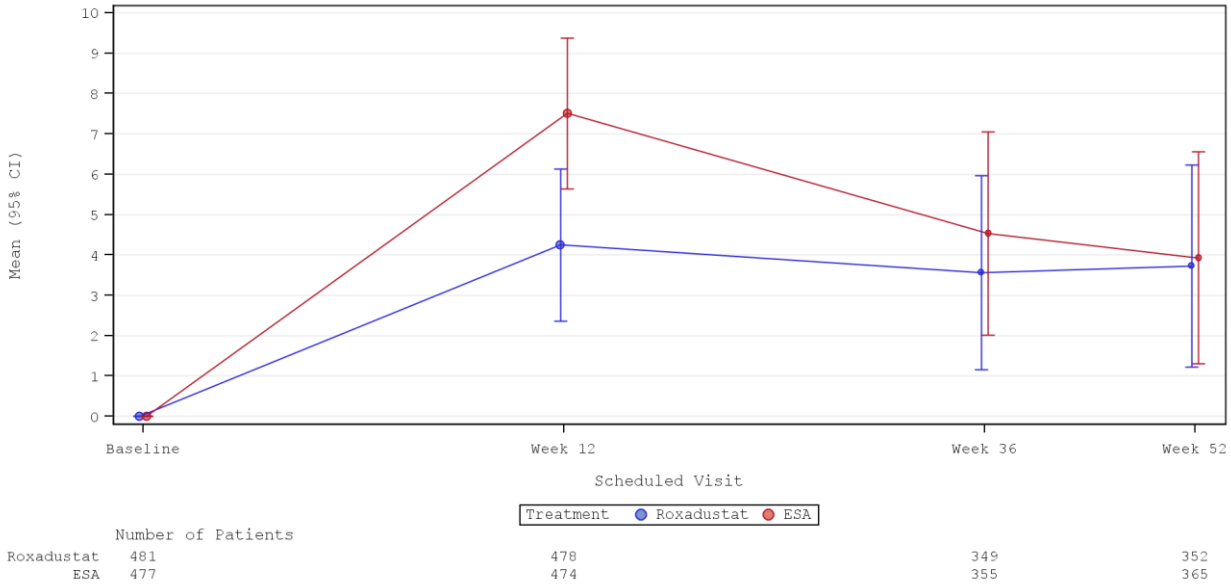


Abbildung Anhang 4G-59: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie 1517-CL-0310



Number of Patients				
Roxadustat	481	480	351	353
ESA	477	474	355	365

Abbildung Anhang 4G-60: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)



Number of Patients				
Roxadustat	481	478	349	352
ESA	477	474	355	365

Abbildung Anhang 4G-61: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

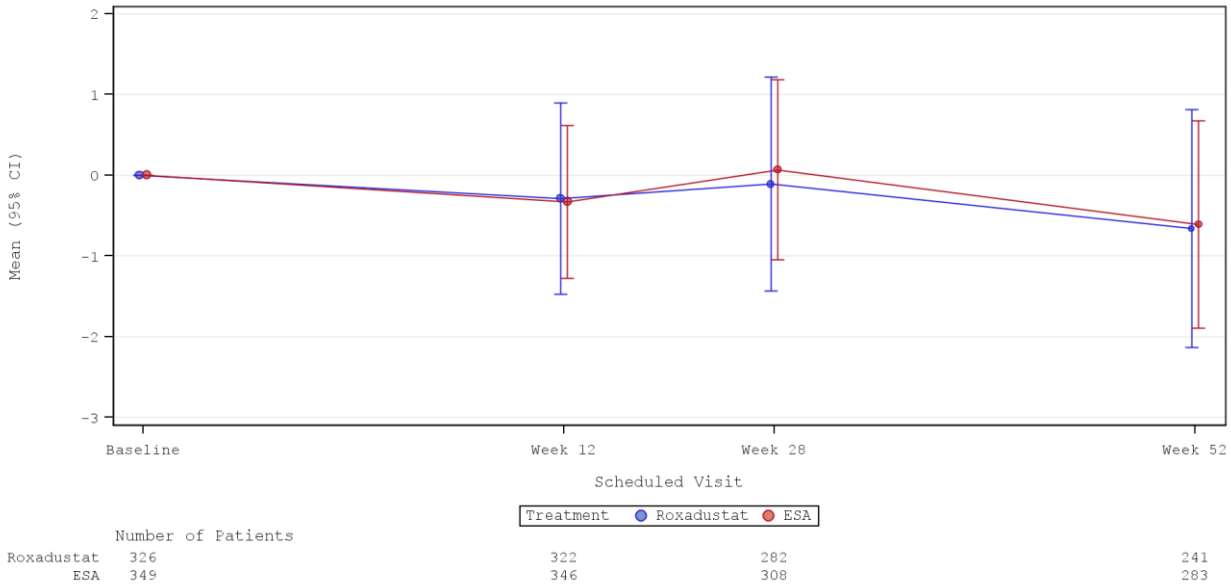


Abbildung Anhang 4G-62: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

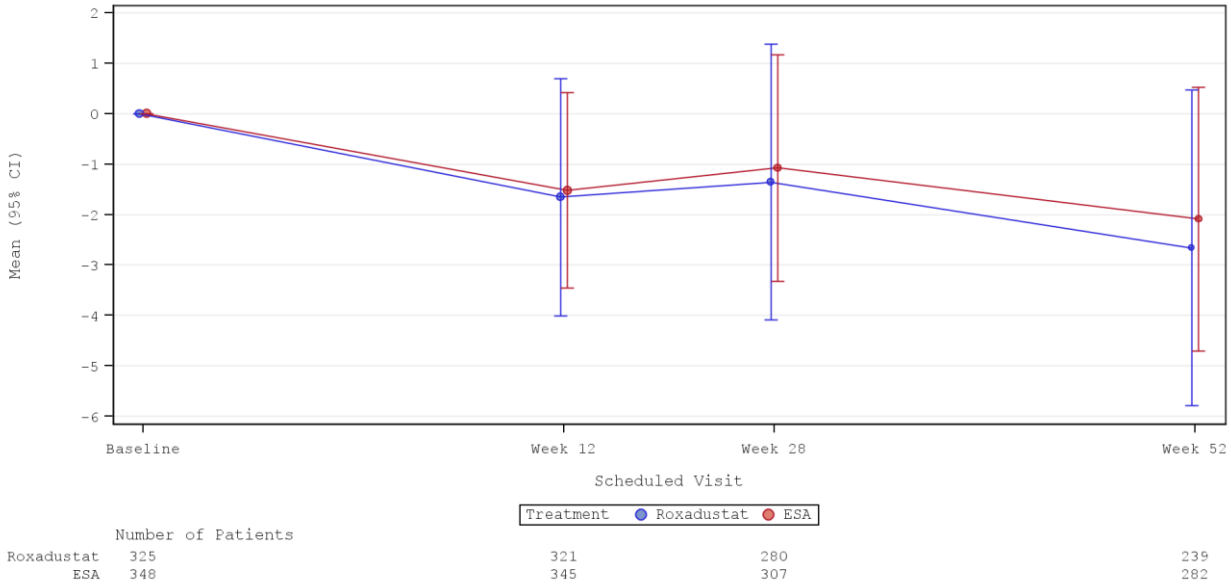


Abbildung Anhang 4G-63: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

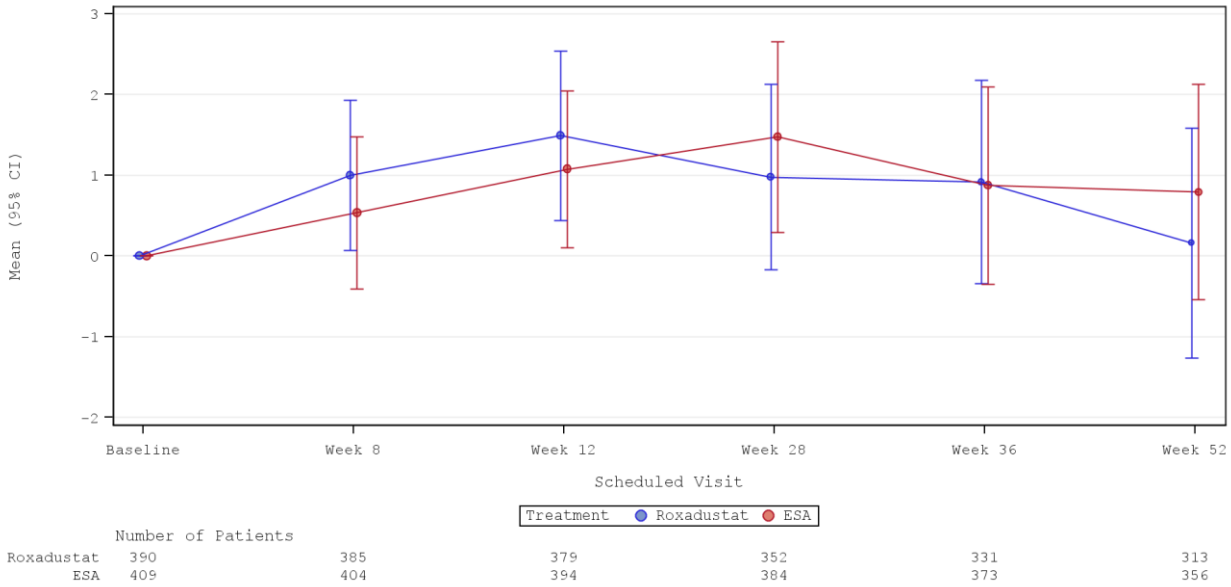


Abbildung Anhang 4G-64: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

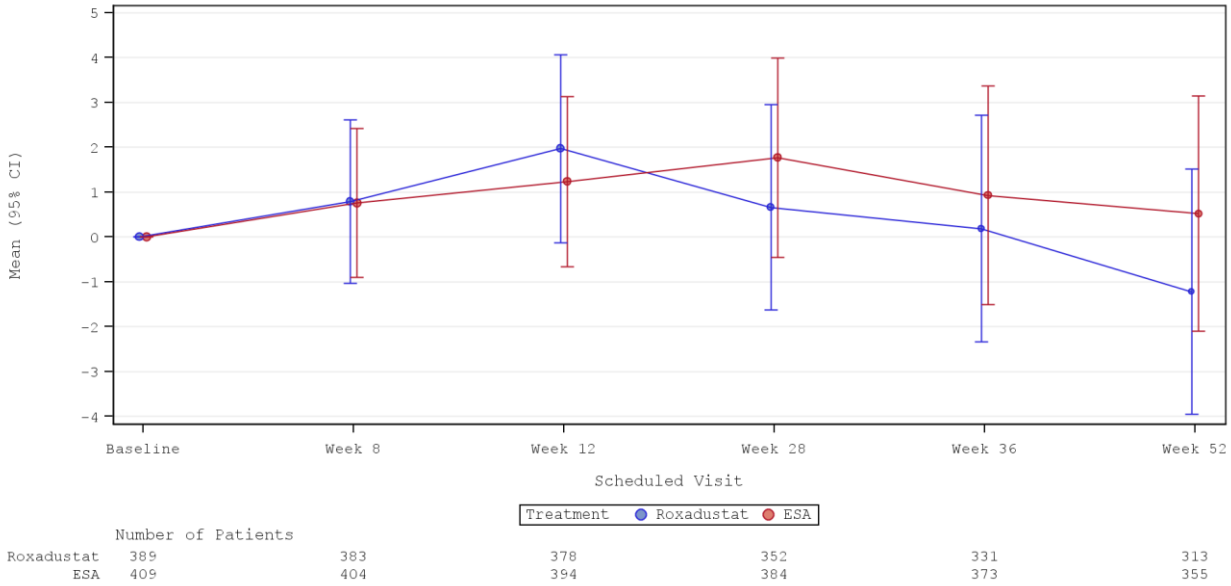


Abbildung Anhang 4G-65: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

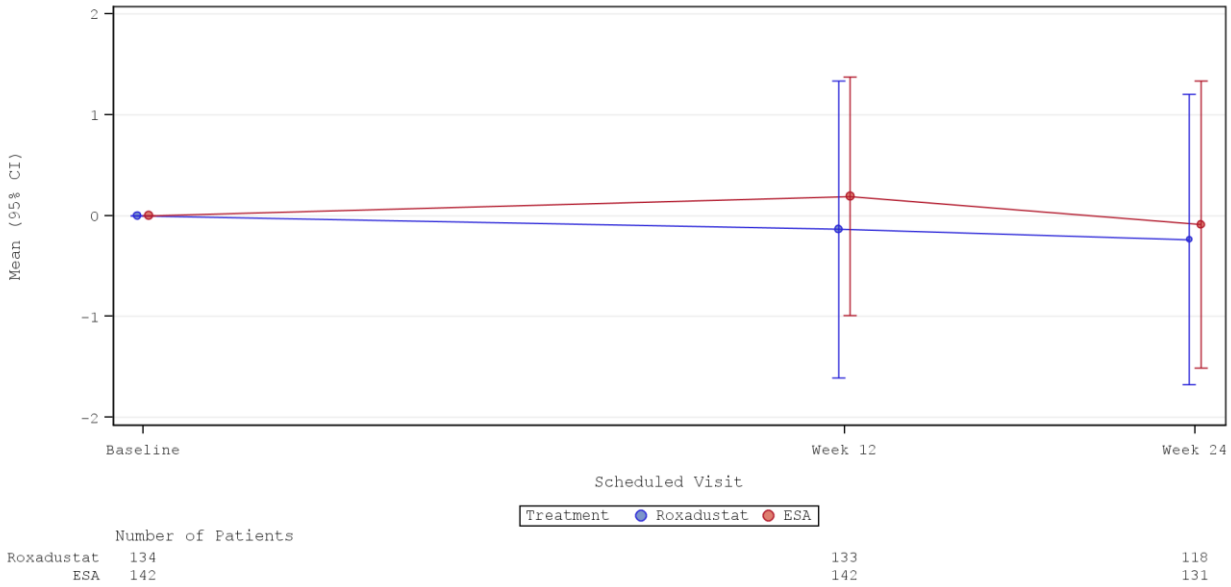


Abbildung Anhang 4G-66: Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

Abbildung Anhang 4G-67: Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

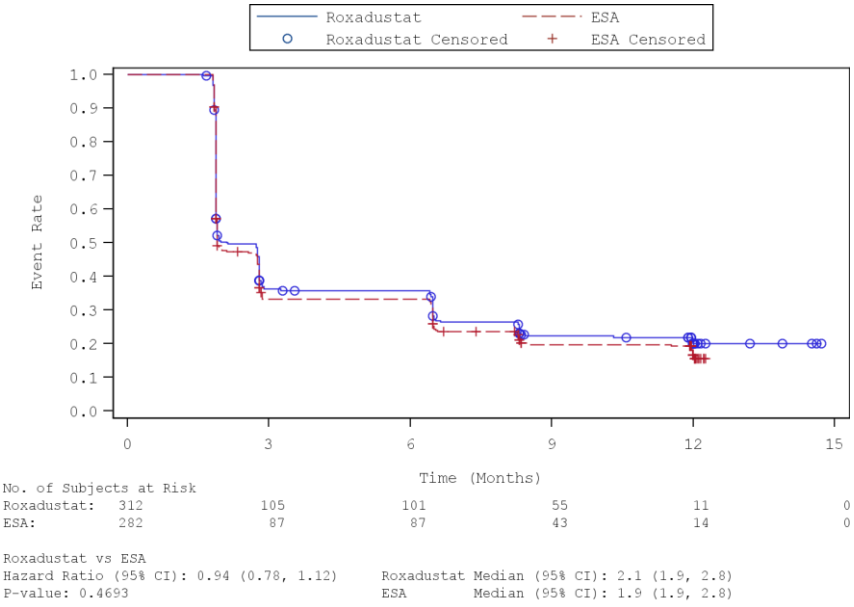


Abbildung Anhang 4G-68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

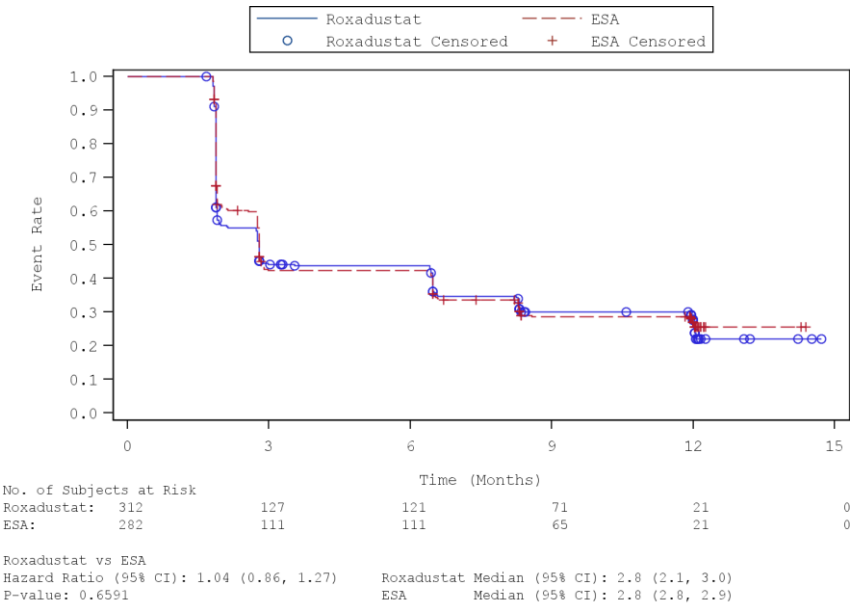


Abbildung Anhang 4G-69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

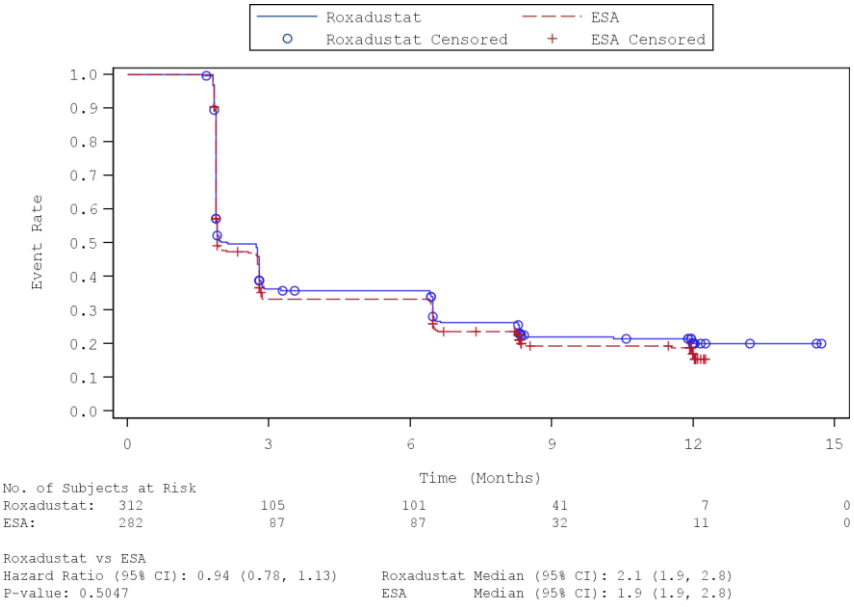


Abbildung Anhang 4G-70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

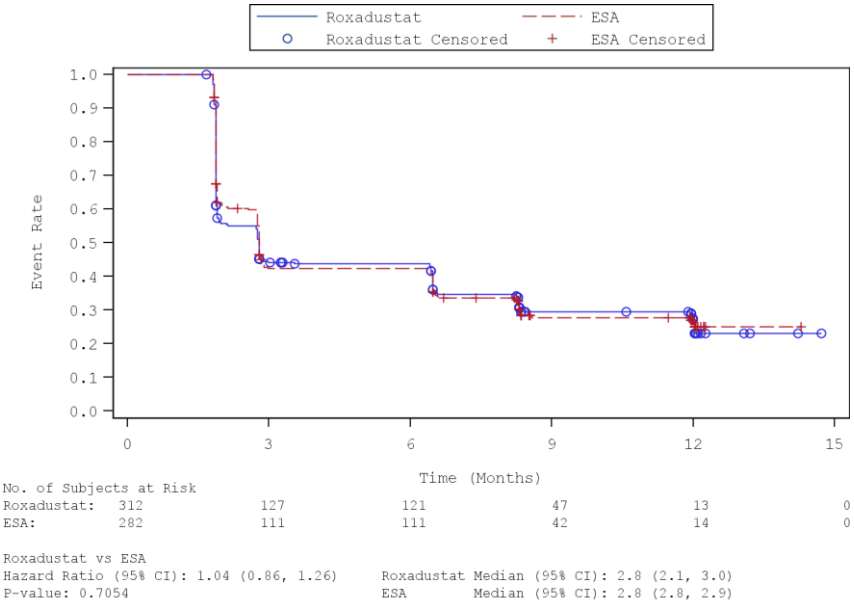


Abbildung Anhang 4G-71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

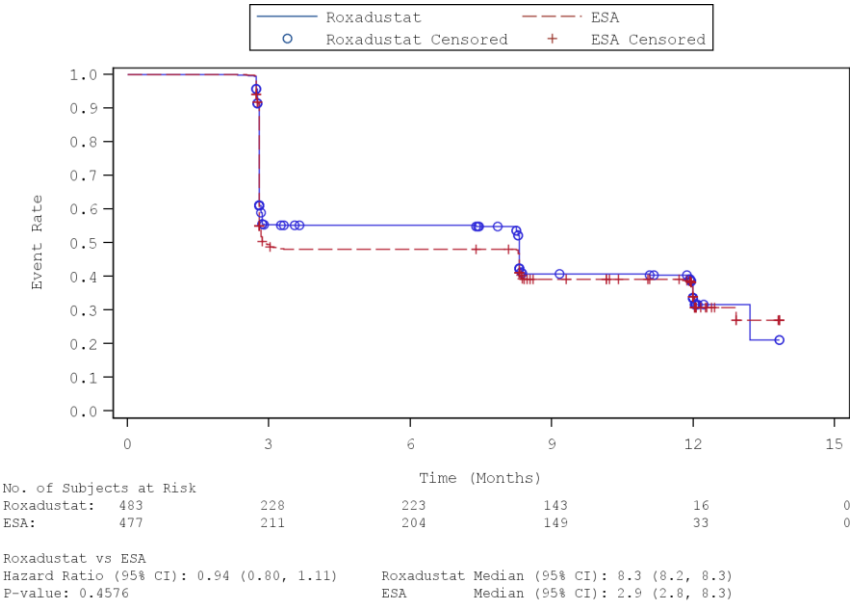


Abbildung Anhang 4G-72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

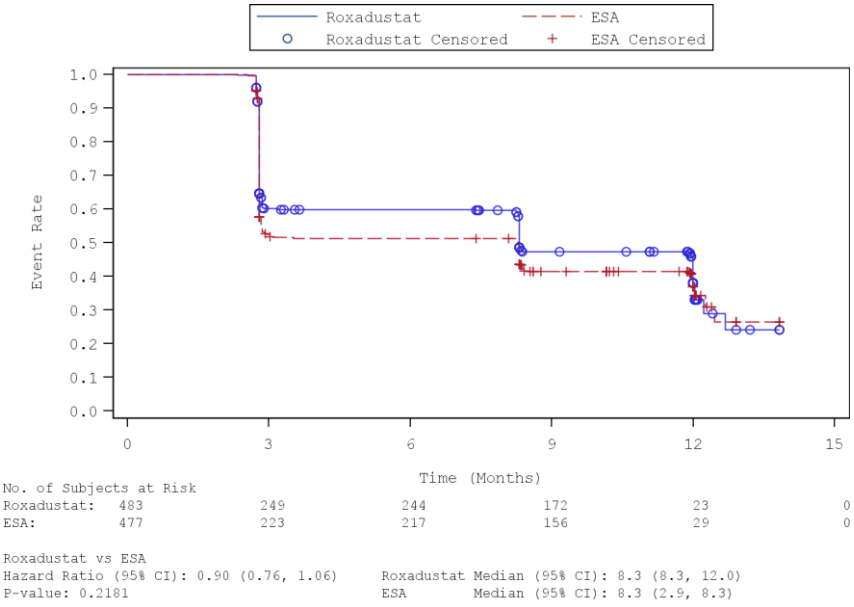


Abbildung Anhang 4G-73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

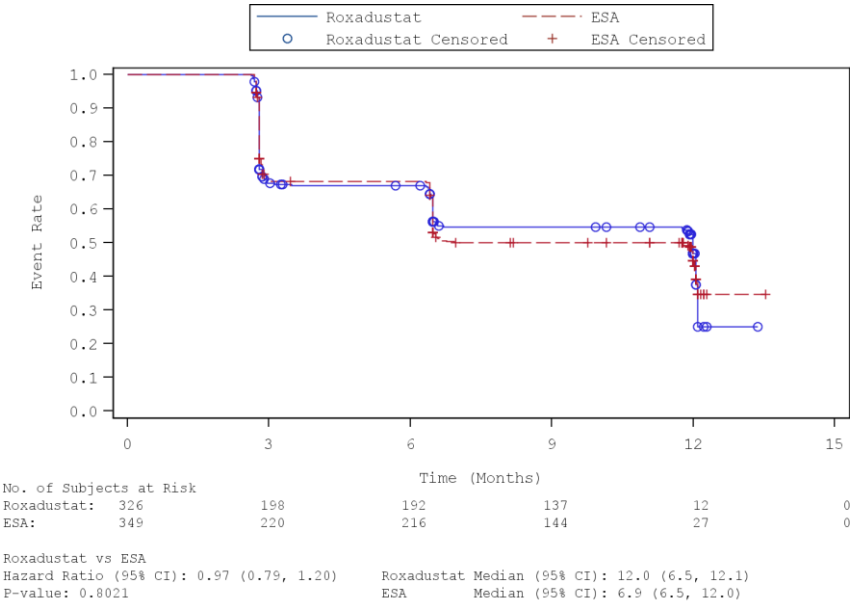


Abbildung Anhang 4G-74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

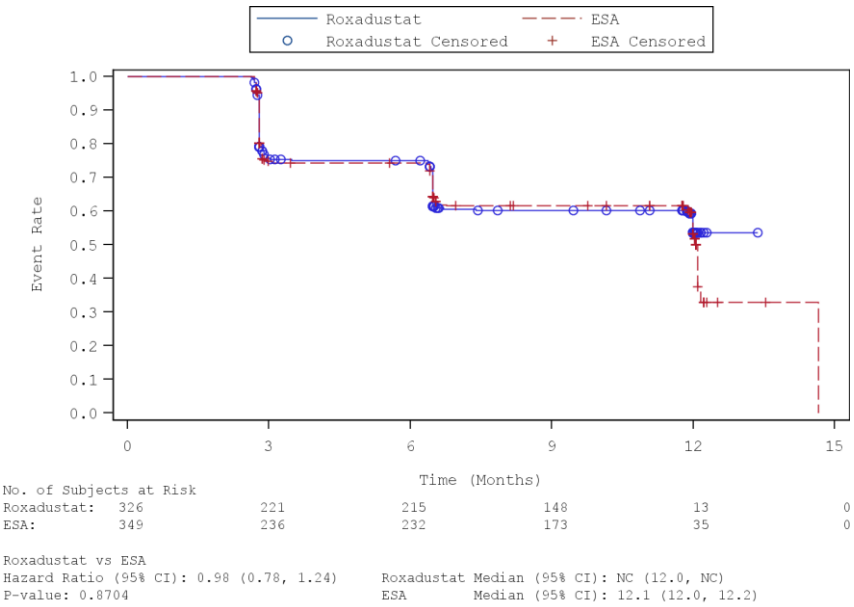


Abbildung Anhang 4G-75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

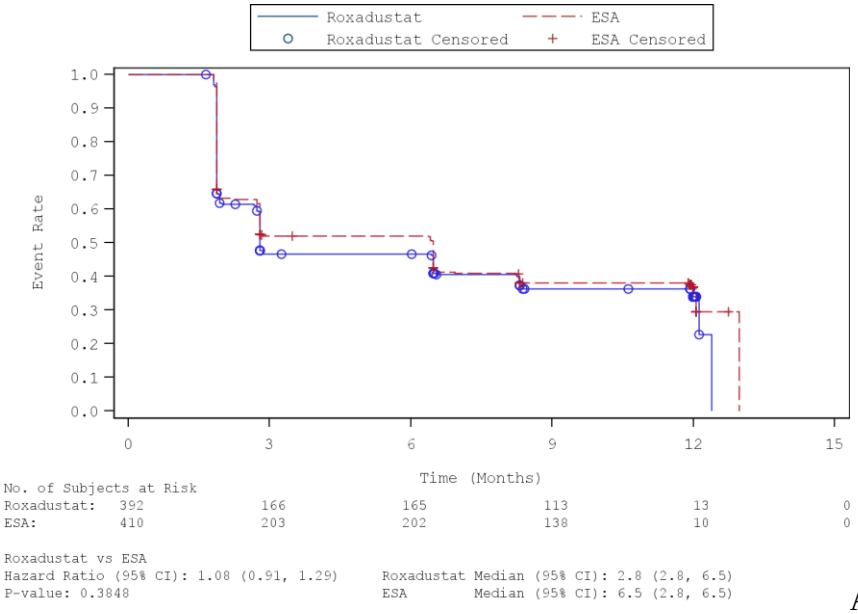


Abbildung Anhang 4G-76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

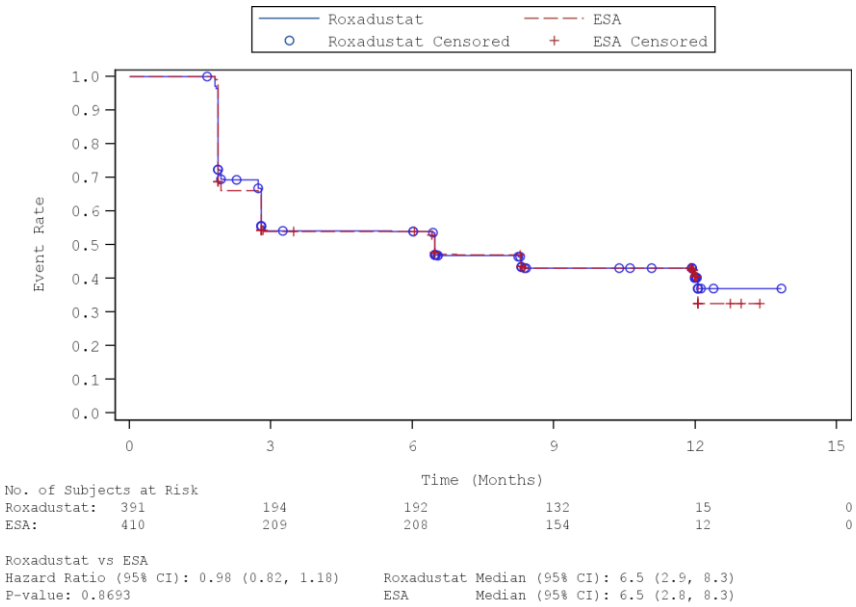


Abbildung Anhang 4G-77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

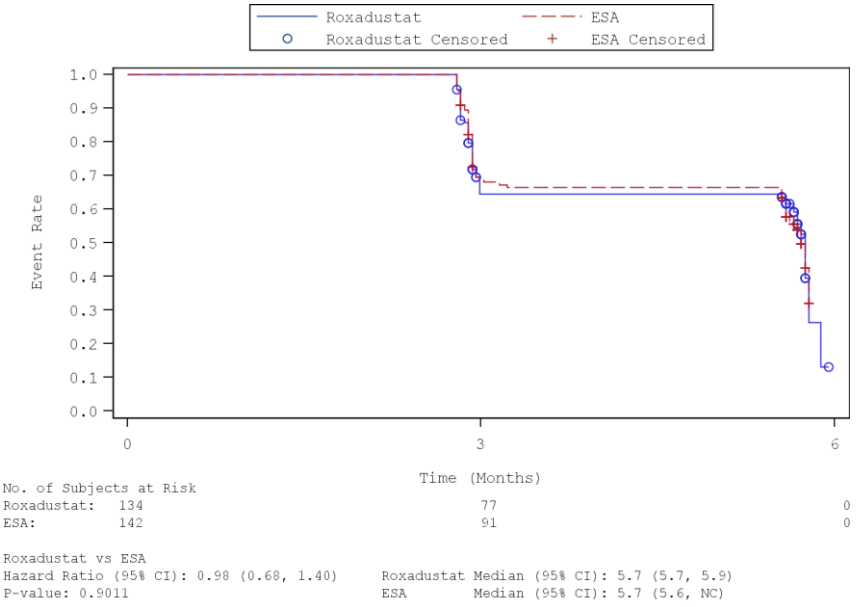


Abbildung Anhang 4G-78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An AnS“ – Studie 1517-CL-0307

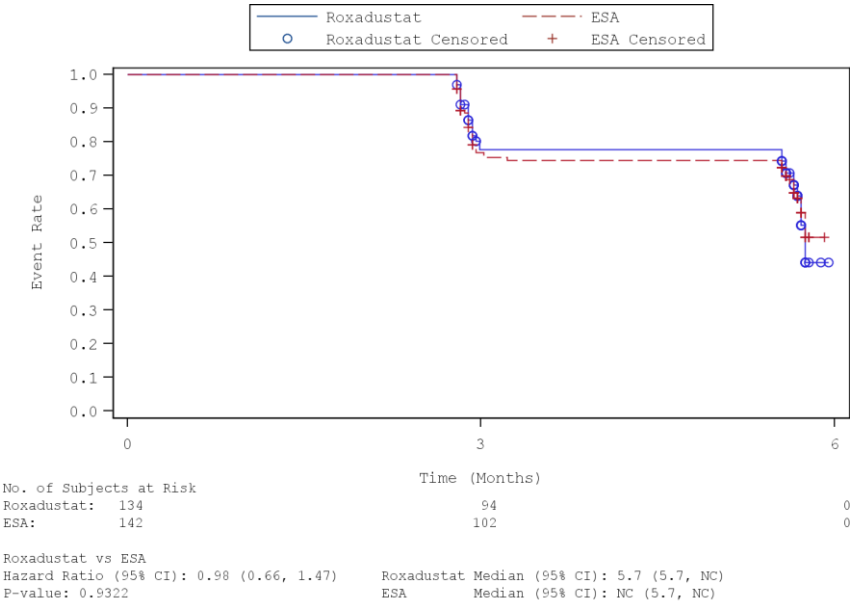


Abbildung Anhang 4G-79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verbesserung im FACT-An – FACT-An Total-Score“ – Studie 1517-CL-0307

4G.1.5.7Endpunkt „Veränderung des SF-36“

Tabelle Anhang 4G-93: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung im SF-36“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Der SF-36 enthält 36 Elemente oder Fragen, die 8 Dimensionen messen: • körperliche Funktionsfähigkeit (PF); • Rollenbeschränkungen aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (RP); • körperliche Schmerzen (BP); • allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH); • Vitalität, Energie oder Müdigkeit (VT); • soziale Funktionsfähigkeit (SF); • Rollenbeschränkungen aufgrund von emotionalen Problemen (RE); und • psychische Gesundheit (MH). Die Werte pro Element für jede Dimension wurden kodiert, summiert, in eine Skala von 0 – 100 transformiert und in jeder einzelnen Studie normalisiert. Höhere Werte zeigen die Selbstwahrnehmung einer besseren Gesundheit an. Die normalisierten Elemente wurden in Subskalen gemittelt, die zu zusammengesetzten Scores gemittelt wurden. Die zusammengesetzten Scores wurden zu einem Total-Score gemittelt. Es wurden für die beiden Komponenten-Scores des SF-36 • Zusammenfassung der physikalischen Komponente (PCS) und • Zusammenfassung der mentalen Komponente (MCS) sowie die genannten 8 Dimensionen die Veränderung zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 als MMRM-Analyse, sowie für alle Erhebungszeitpunkte bis max Wo. 52, definiert als Postbaseline-Wert minus Baseline-Wert, bestimmt. Basis der Analysen war die HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES, davon abweichend: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Die Veränderung zu Baseline wurde für die VAS über den Studienverlauf bis max Wo. 24 anhand einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt ausgewertet, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0304	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle Anhang 4G-94: Erhebungszeitraum und -punkte nach Baseline für „Verbesserung im SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Erhebungszeitpunkte (Wo.)**						
	6	**8**	**12**	**24**	**28**	**36**	**52**
DOLOMITES		•	•		•	•	•
1517-CL-0310				•			
HIMALAYAS			•			•	•
SIERRAS			•		•		•
PYRENEES		•	•		•	•	•
1517-CL-0307			•	•			
1517-CL-0304	•		•	•			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-95: Anteil Studienteilnehmer der HRQoL-Population für „Veränderung des SF-36“ in der gesamten ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a]	**%**	**n/N[a]**	**%**
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/323	96,6	282/293	96,2
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/323	96,6	282/293	96,2
1517-CL-0310	110/132	83,3	120/131	91,6
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/522	92,5	479/521	91,9
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/370	88,1	349/371	94,1
PYRENEES (1517-CL-0613)	393/415	94,7	410/421	97,4
1517-CL-0307	135/151	89,4	142/152	93,4
1517-CL-0304	70/98	71,4	29/32	90,6
a: Anzahl Patienten in HRQoL-Population (n) pro Anzahl Patienten in gesamter ITT-Population (N). Die HRQoL-Population schließt alle Studienteilnehmer in der ITT-Population ein, für die ein Baseline-QoL-Wert und min. eine Post-Baseline-QoL-Wert aus dem jeweiligen Fragebogen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline

Tabelle Anhang 4G-96: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PF						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	0,99 (0,36)	282/282 (100,0)	1,60 (0,38)	-0,61 [-1,64; 0,41] p = 0,240	-0,08 [-0,24; 0,08]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	1,01 (0,36)	282/282 (100,0)	1,57 (0,38)	-0,57 [-1,60; 0,47] p = 0,284	-0,07 [-0,23; 0,09]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	1,09[c] (0,92)	120/120 (100,0)	-0,72[c] (0,88)	1,80[c] (1,27) p = 0,157	0,19[c] [-0,07; 0,45]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	482/483 (99,8)	1,55 (0,30)	479/479 (100,0)	1,64 (0,30)	-0,09 [-0,92; 0,74] p = 0,831	-0,01 [-0,14; 0,11]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-0,64 (0,35)	349/349 (100,0)	-0,25 (0,34)	-0,38 [-1,34; 0,57] p = 0,429	-0,05 [-0,20; 0,10]
PYRENEES (1517-CL-0613)	392/393 (99,7)	0,18 (0,29)	410/410 (100,0)	-0,27 (0,28)	0,45 [-0,35; 1,25] p = 0,270	0,06 [-0,07; 0,20]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-2,29 (0,71)	142/142 (100,0)	-1,65 (0,69)	-0,64 [-2,59; 1,31] p = 0,517	-0,07 [-0,30; 0,17]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	0,10 (0,87)	29/29 (100,0)	1,31 (1,35)	-1,21 [-4,39; 1,97] p = 0,451	-0,14 [-0,57; 0,29]
SF-36 RP						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	311/312 (99,7)	1,35 (0,35)	282/282 (100,0)	1,87 (0,37)	-0,51 [-1,52; 0,49] p = 0,318	-0,06 [-0,22; 0,10]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	311/312 (99,7)	1,33 (0,36)	282/282 (100,0)	1,76 (0,37)	-0,43 [-1,45; 0,58] p = 0,404	-0,05 [-0,21; 0,11]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	1,57[c] (1,28)	120/120 (100,0)	-1,03[c] (1,22)	2,60[c] (1,77) p = 0,143	0,19[c] [-0,06; 0,45]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	482/483 (99,8)	2,20 (0,30)	479/479 (100,0)	2,77 (0,30)	-0,57 [-1,42; 0,27] p = 0,185	-0,07 [-0,20; 0,05]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-0,38 (0,37)	349/349 (100,0)	0,31 (0,35)	-0,69 [-1,69; 0,32] p = 0,180	-0,08 [-0,23; 0,07]
PYRENEES (1517-CL-0613)	391/393 (99,5)	0,77 (0,31)	410/410 (100,0)	0,30 (0,30)	0,47 [-0,37; 1,31] p = 0,270	0,06 [-0,07; 0,20]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-2,88 (0,77)	142/142 (100,0)	-2,08 (0,74)	-0,80 [-2,91; 1,31] p = 0,458	-0,08 [-0,31; 0,16]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	1,55 (0,99)	29/29 (100,0)	0,93 (1,54)	0,62 [-3,02; 4,25] p = 0,737	0,06 [-0,37; 0,49]
SF-36 BP						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	311/312 (99,7)	0,64 (0,40)	282/282 (100,0)	1,51 (0,42)	-0,87 [-2,01; 0,27] p = 0,134	-0,10 [-0,26; 0,07]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	311/312 (99,7)	0,63 (0,41)	282/282 (100,0)	1,36 (0,43)	-0,72 [-1,90; 0,45] p = 0,225	-0,08 [-0,24; 0,08]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-1,21[c] (0,98)	120/120 (100,0)	-1,38[c] (0,94)	0,17[c] (1,35) p = 0,899	0,02[c] [-0,24; 0,27]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	1,31 (0,33)	479/479 (100,0)	1,33 (0,33)	-0,02 [-0,93; 0,89] p = 0,964	-0,00 [-0,13; 0,12]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,53 (0,38)	349/349 (100,0)	-0,67 (0,36)	-0,86 [-1,90; 0,18] p = 0,103	-0,10 [-0,25; 0,05]
PYRENEES (1517-CL-0613)	392/393 (99,7)	0,30 (0,36)	410/410 (100,0)	0,23 (0,35)	0,07 [-0,93; 1,06] p = 0,895	0,01 [-0,13; 0,15]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	0,15 (0,64)	142/142 (100,0)	-1,06 (0,62)	1,21 [-0,54; 2,96] p = 0,175	0,14 [-0,10; 0,37]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	-1,66 (0,72)	29/29 (100,0)	0,32 (1,12)	-1,97 [-4,63; 0,68] p = 0,143	-0,25 [-0,68; 0,18]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 GH						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	1,77 (0,31)	282/282 (100,0)	2,38 (0,32)	-0,61 [-1,48; 0,27] p = 0,175	-0,09 [-0,25; 0,07]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	1,77 (0,31)	282/282 (100,0)	2,34 (0,33)	-0,57 [-1,46; 0,32] p = 0,206	-0,08 [-0,24; 0,08]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-1,15[c] (0,71)	120/120 (100,0)	-0,56[c] (0,68)	-0,59[c] (0,98) p = 0,549	-0,08[c] [-0,34; 0,18]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	0,97 (0,28)	479/479 (100,0)	1,10 (0,28)	-0,14 [-0,91; 0,63] p = 0,722	-0,02 [-0,15; 0,11]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,65 (0,34)	349/349 (100,0)	-0,85 (0,33)	-0,80 [-1,74; 0,14] p = 0,095	-0,11 [-0,26; 0,04]
PYRENEES (1517-CL-0613)	393/393 (100,0)	-0,25 (0,27)	410/410 (100,0)	-0,43 (0,26)	0,18 [-0,56; 0,93] p = 0,632	0,03 [-0,11; 0,17]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-0,08 (0,56)	142/142 (100,0)	-0,32 (0,54)	0,24 [-1,28; 1,77] p = 0,754	0,03 [-0,20; 0,27]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	-0,83 (0,66)	29/29 (100,0)	1,05 (1,02)	-1,88 [-4,28; 0,52] p = 0,124	-0,29 [-0,73; 0,14]
SF-36 VT						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	3,32 (0,37)	282/282 (100,0)	3,95 (0,38)	-0,63 [-1,67; 0,41] p = 0,237	-0,08 [-0,24; 0,08]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	3,31 (0,38)	282/282 (100,0)	3,87 (0,40)	-0,56 [-1,63; 0,51] p = 0,304	-0,07 [-0,23; 0,09]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-1,05[c] (0,87)	120/120 (100,0)	0,16[c] (0,83)	-1,20[c] (1,20) p = 0,317	-0,13[c] [-0,39; 0,13]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	2,50 (0,30)	479/479 (100,0)	2,50 (0,30)	-0,00 [-0,84; 0,84] p = 0,996	-0,00 [-0,13; 0,13]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-0,84 (0,35)	349/349 (100,0)	0,09 (0,33)	-0,93 [-1,88; 0,02] p = 0,054	-0,12 [-0,27; 0,03]
PYRENEES (1517-CL-0613)	393/393 (100,0)	0,45 (0,33)	410/410 (100,0)	-0,01 (0,32)	0,46 [-0,44; 1,36] p = 0,320	0,06 [-0,08; 0,20]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-0,68 (0,61)	142/142 (100,0)	0,35 (0,59)	-1,03 [-2,70; 0,64] p = 0,226	-0,13 [-0,36; 0,11]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	-1,19 (0,84)	29/29 (100,0)	-0,97 (1,30)	-0,22 [-3,30; 2,87] p = 0,889	-0,03 [-0,46; 0,40]
SF-36 SF						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	0,55 (0,37)	282/282 (100,0)	1,13 (0,39)	-0,58 [-1,63; 0,48] p = 0,282	-0,07 [-0,23; 0,09]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	0,60 (0,38)	282/282 (100,0)	1,00 (0,40)	-0,40 [-1,48; 0,68] p = 0,468	-0,05 [-0,21; 0,11]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-1,23[c] (1,03)	120/120 (100,0)	-0,70[c] (0,98)	-0,54[c] (1,42) p = 0,706	-0,05[c] [-0,31; 0,21]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	1,78 (0,30)	479/479 (100,0)	2,21 (0,30)	-0,43 [-1,27; 0,42] p = 0,320	-0,05 [-0,18; 0,07]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,21 (0,39)	349/349 (100,0)	-0,58 (0,37)	-0,63 [-1,68; 0,43] p = 0,243	-0,07 [-0,22; 0,08]
PYRENEES (1517-CL-0613)	393/393 (100,0)	-0,05 (0,32)	410/410 (100,0)	-0,51 (0,31)	0,46 [-0,42; 1,33] p = 0,308	0,06 [-0,08; 0,19]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-0,68 (0,71)	142/142 (100,0)	-0,37 (0,69)	-0,32 [-2,27; 1,64] p = 0,750	-0,03 [-0,27; 0,20]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	0,35 (0,98)	29/29 (100,0)	-0,67 (1,52)	1,02 [-2,56; 4,61] p = 0,572	0,10 [-0,33; 0,53]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 RE						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	310/312 (99,4)	0,51 (0,42)	282/282 (100,0)	1,20 (0,44)	-0,68 [-1,89; 0,52] p = 0,266	-0,07 [-0,23; 0,09]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	310/312 (99,4)	0,54 (0,43)	282/282 (100,0)	1,14 (0,45)	-0,60 [-1,82; 0,63] p = 0,341	-0,06 [-0,22; 0,10]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-0,27[c] (1,05)	120/120 (100,0)	-1,46[c] (1,01)	1,19 (1,46) p = 0,417	0,11[c] [-0,15; 0,37]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	482/483 (99,8)	1,72 (0,38)	479/479 (100,0)	1,80 (0,38)	-0,08 [-1,12; 0,97] p = 0,887	-0,01 [-0,13; 0,12]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,07 (0,47)	349/349 (100,0)	-0,22 (0,45)	-0,85 [-2,13; 0,43] p = 0,193	-0,08 [-0,23; 0,07]
PYRENEES (1517-CL-0613)	391/393 (99,5)	-0,35 (0,38)	410/410 (100,0)	-0,83 (0,37)	0,48 [-0,56; 1,52] p = 0,364	0,05 [-0,09; 0,19]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-1,54 (0,75)	142/142 (100,0)	-1,24 (0,72)	-0,30 [-2,34; 1,75] p = 0,774	-0,03 [-0,26; 0,21]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	0,30 (0,90)	29/29 (100,0)	-0,24 (1,39)	0,54 [-2,75; 3,83] p = 0,746	0,06 [-0,37; 0,49]
SF-36 MH						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	312/312 (100,0)	1,51 (0,38)	282/282 (100,0)	1,51 (0,39)	-0,00 [-1,07; 1,07] p = 0,998	-0,00 [-0,16; 0,16]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	312/312 (100,0)	1,47 (0,38)	282/282 (100,0)	1,30 (0,40)	0,17 [-0,92; 1,26] p = 0,760	0,02 [-0,14; 0,18]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	0,22[c] (0,75)	120/120 (100,0)	-0,81[c] (0,72)	1,03 (1,04) p = 0,323	0,13[c] [-0,13; 0,39]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	483/483 (100,0)	1,44 (0,31)	479/479 (100,0)	1,80 (0,31)	-0,36 [-1,22; 0,50] p = 0,412	-0,04 [-0,17; 0,08]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,07 (0,37)	349/349 (100,0)	-0,06 (0,35)	-1,01 [-2,01; -0,01] p = 0,048	-0,13 [-0,28; 0,03]
PYRENEES (1517-CL-0613)	393/393 (100,0)	-0,50 (0,34)	409/410 (99,8)	-0,41 (0,34)	-0,09 [-1,04; 0,85] p = 0,849	-0,01 [-0,15; 0,13]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-0,89 (0,56)	142/142 (100,0)	-0,65 (0,54)	-0,23 [-1,76; 1,30] p = 0,766	-0,03 [-0,27; 0,20]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	-1,23 (0,71)	29/29 (100,0)	-2,23 (1,11)	1,00 [-1,63; 3,63] p = 0,451	0,13 [-0,30; 0,56]
SF-36 MCS						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	311/312 (99,7)	1,40 (0,38)	282/282 (100,0)	1,69 (0,40)	-0,30 [-1,37; 0,78] p = 0,590	-0,03 [-0,20; 0,13]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	311/312 (99,7)	1,39 (0,39)	282/282 (100,0)	1,54 (0,41)	-0,15 [-1,26; 0,95] p = 0,787	-0,02 [-0,18; 0,14]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	-1,48[c] (0,73)	120/120 (100,0)	-0,24[c] (0,70)	-1,23[c] (7,67) p = 0,226	-0,16[c] [-0,42; 0,10]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	482/483 (99,8)	1,73 (0,31)	479/479 (100,0)	2,00 (0,31)	-0,27 [-1,14; 0,59] p = 0,536	-0,03 [-0,16; 0,09]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-1,09 (0,36)	349/349 (100,0)	-0,19 (0,34)	-0,90 [-1,88; 0,09] p = 0,074	-0,11 [-0,26; 0,04]
PYRENEES (1517-CL-0613)	391/393 (99,5)	-0,47 (0,34)	409/410 (99,8)	-0,70 (0,33)	0,24 [-0,69; 1,17] p = 0,616	0,03 [-0,11; 0,17]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	0,33 (0,51)	142/142 (100,0)	0,44 (0,49)	-0,10 [-1,49; 1,28] p = 0,882	-0,02 [-0,25; 0,22]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	-1,72 (0,70)	29/29 (100,0)	-1,79 (1,09)	0,06 [-2,52; 2,64] p = 0,963	0,01 [-0,42; 0,44]

Skala Studie	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PCS						
DOLOMITES (1517-CL-0610)	311/312 (99,7)	1,21 (0,30)	282/282 (100,0)	1,92 (0,31)	-0,71 [-1,57; 0,14] p = 0,102	-0,11 [-0,27; 0,05]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	311/312 (99,7)	1,20 (0,30)	282/282 (100,0)	1,87 (0,32)	-0,67 [-1,53; 0,20] p = 0,131	-0,10 [-0,26; 0,06]
1517-CL-0310	110/110 (100,0)	1,06[c] (1,05)	120/120 (100,0)	-1,37[c] (1,00)	2,43[c] (10,97) p = 0,095	0,22[c] [-0,04; 0,48]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	482/483 (99,8)	1,46 (0,25)	479/479 (100,0)	1,70 (0,25)	-0,24 [-0,94; 0,46] p = 0,503	-0,04 [-0,16; 0,09]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	326/326 (100,0)	-0,89 (0,30)	349/349 (100,0)	-0,35 (0,29)	-0,54 [-1,35; 0,27] p = 0,193	-0,08 [-0,23; 0,07]
PYRENEES (1517-CL-0613)	391/393 (99,5)	0,53 (0,24)	410/410 (100,0)	0,25 (0,23)	0,28 [-0,38; 0,94] p = 0,404	0,05 [-0,09; 0,19]
1517-CL-0307	135/135 (100,0)	-2,45 (0,75)	142/142 (100,0)	-2,31 (0,72)	-0,14 [-2,18; 1,90] p = 0,893	-0,01 [-0,25; 0,22]
1517-CL-0304	70/70 (100,0)	1,29 (0,93)	29/29 (100,0)	1,57 (1,45)	-0,28 [-3,70; 3,14] p = 0,871	-0,03 [-0,46; 0,40]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-97: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,40 (7,48)	278/282 (98,6)	1,30 (8,00)	0,10 (7,73)	0,01 [-0,15; 0,17]
Wo. 12	296/312 (94,9)	1,00 (7,92)	270/282 (95,7)	2,00 (8,00)	-1,01 (7,96)	-0,13 [-0,29; 0,04]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,00 (8,31)	261/282 (92,6)	1,80 (8,99)	-0,82 (8,65)	-0,10 [-0,26; 0,07]
Wo. 36	264/312 (84,6)	1,60 (8,54)	253/282 (89,7)	1,50 (8,93)	0,06 (8,73)	0,01 [-0,17; 0,18]
Wo. 52	249/312 (79,8)	1,10 (8,44)	242/282 (85,8)	1,50 (9,91)	-0,45 (9,19)	-0,05 [-0,23; 0,13]
SF-36 RP						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,60 (7,89)	278/282 (98,6)	1,70 (8,46)	-0,17 (8,17)	-0,02 [-0,18; 0,14]
Wo. 12	294/312 (94,2)	2,10 (8,25)	270/282 (95,7)	2,70 (8,91)	-0,66 (8,57)	-0,08 [-0,24; 0,09]
Wo. 28	280/312 (89,7)	1,70 (9,30)	261/282 (92,6)	1,50 (9,86)	0,24 (9,58)	0,02 [-0,14; 0,19]
Wo. 36	263/312 (84,3)	2,00 (9,44)	253/282 (89,7)	1,70 (9,99)	0,26 (9,71)	0,03 [-0,15; 0,20]
Wo. 52	248/312 (79,5)	0,70 (9,62)	242/282 (85,8)	1,50 (10,33)	-0,81 (9,98)	-0,08 [-0,26; 0,10]
SF-36 BP						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,00 (10,16)	278/282 (98,6)	1,50 (9,82)	-0,43 (10,00)	-0,04 [-0,20; 0,12]
Wo. 12	296/312 (94,9)	1,30 (10,40)	271/282 (96,1)	2,00 (10,65)	-0,70 (10,52)	-0,07 [-0,23; 0,10]
Wo. 28	280/312 (89,7)	0,60 (10,24)	261/282 (92,6)	1,70 (10,91)	-1,13 (10,57)	-0,11 [-0,28; 0,06]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,10 (11,13)	254/282 (90,1)	1,30 (10,44)	-0,28 (10,80)	-0,03 [-0,20; 0,15]
Wo. 52	248/312 (79,5)	-0,10 (11,18)	242/282 (85,8)	1,40 (10,50)	-1,44 (10,85)	-0,13 [-0,31; 0,04]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 GH						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,80 (7,20)	278/282 (98,6)	1,40 (7,27)	0,33 (7,23)	0,05 [-0,12; 0,21]
Wo. 12	297/312 (95,2)	2,50 (7,97)	271/282 (96,1)	2,40 (7,96)	0,14 (7,96)	0,02 [-0,15; 0,18]
Wo. 28	282/312 (90,4)	2,30 (8,22)	261/282 (92,6)	2,50 (8,35)	-0,14 (8,28)	-0,02 [-0,18; 0,15]
Wo. 36	264/312 (84,6)	2,40 (8,15)	254/282 (90,1)	2,60 (7,91)	-0,17 (8,03)	-0,02 [-0,19; 0,15]
Wo. 52	250/312 (80,1)	1,50 (8,62)	242/282 (85,8)	2,20 (8,28)	-0,71 (8,45)	-0,08 [-0,26; 0,09]
SF-36 VT						
Wo. 8	309/312 (99,0)	3,30 (9,07)	278/282 (98,6)	3,10 (9,01)	0,24 (9,04)	0,03 [-0,14; 0,19]
Wo. 12	297/312 (95,2)	4,10 (9,54)	271/282 (96,1)	4,00 (9,46)	0,11 (9,50)	0,01 [-0,15; 0,18]
Wo. 28	281/312 (90,1)	4,20 (9,53)	261/282 (92,6)	3,80 (9,21)	0,43 (9,37)	0,05 [-0,12; 0,21]
Wo. 36	264/312 (84,6)	4,50 (9,82)	254/282 (90,1)	3,70 (10,35)	0,77 (10,08)	0,08 [-0,10; 0,25]
Wo. 52	249/312 (79,8)	2,70 (9,60)	242/282 (85,8)	3,90 (10,27)	-1,15 (9,93)	-0,12 [-0,29; 0,06]
SF-36 SF						
Wo. 8	309/312 (99,0)	0,50 (9,95)	278/282 (98,6)	0,70 (9,56)	-0,27 (9,76)	-0,03 [-0,19; 0,13]
Wo. 12	297/312 (95,2)	1,10 (10,53)	271/282 (96,1)	2,10 (10,70)	-1,01 (10,61)	-0,09 [-0,26; 0,07]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,20 (10,42)	261/282 (92,6)	0,90 (10,56)	0,33 (10,49)	0,03 [-0,14; 0,20]
Wo. 36	264/312 (84,6)	0,80 (10,25)	254/282 (90,1)	0,90 (10,45)	-0,17 (10,35)	-0,02 [-0,19; 0,16]
Wo. 52	249/312 (79,8)	-0,00 (10,71)	242/282 (85,8)	1,40 (10,58)	-1,41 (10,64)	-0,13 [-0,31; 0,04]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 RE						
Wo. 8	307/312 (98,4)	1,00 (10,81)	278/282 (98,6)	1,10 (12,08)	-0,14 (11,43)	-0,01 [-0,17; 0,15]
Wo. 12	293/312 (93,9)	1,90 (10,61)	270/282 (95,7)	2,10 (12,12)	-0,26 (11,36)	-0,02 [-0,19; 0,14]
Wo. 28	279/312 (89,4)	0,90 (11,23)	261/282 (92,6)	1,00 (12,26)	-0,12 (11,74)	-0,01 [-0,18; 0,16]
Wo. 36	261/312 (83,7)	0,60 (11,79)	253/282 (89,7)	0,90 (12,54)	-0,35 (12,16)	-0,03 [-0,20; 0,14]
Wo. 52	247/312 (79,2)	-0,80 (11,14)	241/282 (85,5)	1,10 (13,25)	-1,93 (12,23)	-0,16 [-0,34; 0,02]
SF-36 MH						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,20 (9,44)	278/282 (98,6)	0,30 (8,66)	0,87 (9,08)	0,10 [-0,07; 0,26]
Wo. 12	297/312 (95,2)	2,20 (9,92)	271/282 (96,1)	1,50 (10,13)	0,76 (10,02)	0,08 [-0,09; 0,24]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,90 (9,98)	261/282 (92,6)	1,90 (10,04)	-0,06 (10,01)	-0,01 [-0,17; 0,16]
Wo. 36	264/312 (84,6)	2,40 (9,75)	254/282 (90,1)	1,70 (10,25)	0,70 (10,00)	0,07 [-0,10; 0,24]
Wo. 52	249/312 (79,8)	1,60 (9,97)	242/282 (85,8)	1,30 (10,43)	0,28 (10,20)	0,03 [-0,15; 0,20]
SF-36 MCS						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,30 (9,38)	278/282 (98,6)	0,90 (9,54)	0,39 (9,45)	0,04 [-0,12; 0,20]
Wo. 12	294/312 (94,2)	2,40 (9,68)	270/282 (95,7)	2,10 (10,42)	0,33 (10,04)	0,03 [-0,13; 0,20]
Wo. 28	280/312 (89,7)	2,10 (10,05)	261/282 (92,6)	1,70 (10,48)	0,39 (10,26)	0,04 [-0,13; 0,21]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,90 (10,19)	253/282 (89,7)	1,60 (10,69)	0,24 (10,44)	0,02 [-0,15; 0,19]
Wo. 52	247/312 (79,2)	0,70 (9,79)	242/282 (85,8)	1,70 (11,20)	-0,96 (10,51)	-0,09 [-0,27; 0,09]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PCS						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,50 (6,53)	278/282 (98,6)	1,80 (7,09)	-0,25 (6,80)	-0,04 [-0,20; 0,13]
Wo. 12	294/312 (94,2)	1,40 (6,74)	270/282 (95,7)	2,40 (7,51)	-0,96 (7,12)	-0,13 [-0,30; 0,03]
Wo. 28	280/312 (89,7)	1,30 (6,99)	261/282 (92,6)	1,90 (7,68)	-0,66 (7,33)	-0,09 [-0,26; 0,08]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,80 (7,04)	253/282 (89,7)	1,80 (7,55)	-0,07 (7,30)	-0,01 [-0,18; 0,16]
Wo. 52	247/312 (79,2)	0,90 (7,47)	242/282 (85,8)	1,80 (7,81)	-0,84 (7,64)	-0,11 [-0,29; 0,07]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-98: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PF						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,40 (7,48)	278/282 (98,6)	1,30 (8,00)	0,10 (7,73)	0,01 [-0,15; 0,17]
Wo. 12	296/312 (94,9)	1,00 (7,92)	270/282 (95,7)	2,00 (8,00)	-1,01 (7,96)	-0,13 [-0,29; 0,04]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,00 (8,32)	261/282 (92,6)	1,80 (8,99)	-0,82 (8,65)	-0,09 [-0,26; 0,07]
Wo. 36	264/312 (84,6)	1,60 (8,54)	253/282 (89,7)	1,50 (8,97)	0,07 (8,75)	0,01 [-0,16; 0,18]
Wo. 52	143/312 (45,8)	1,10 (8,47)	126/282 (44,7)	1,30 (10,56)	-0,18 (9,51)	-0,02 [-0,26; 0,22]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 RP						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,60 (7,89)	278/282 (98,6)	1,70 (8,46)	-0,17 (8,17)	-0,02 [-0,18; 0,14]
Wo. 12	294/312 (94,2)	2,10 (8,25)	270/282 (95,7)	2,70 (8,91)	-0,66 (8,57)	-0,08 [-0,24; 0,09]
Wo. 28	280/312 (89,7)	1,70 (9,31)	261/282 (92,6)	1,50 (9,86)	0,25 (9,58)	0,03 [-0,14; 0,19]
Wo. 36	263/312 (84,3)	2,00 (9,44)	253/282 (89,7)	1,70 (10,00)	0,26 (9,72)	0,03 [-0,15; 0,20]
Wo. 52	142/312 (45,5)	0,10 (10,36)	126/282 (44,7)	1,20 (10,74)	-1,11 (10,54)	-0,10 [-0,34; 0,13]
SF-36 BP						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,00 (10,16)	278/282 (98,6)	1,50 (9,82)	-0,43 (10,00)	-0,04 [-0,20; 0,12]
Wo. 12	296/312 (94,9)	1,30 (10,40)	271/282 (96,1)	2,00 (10,65)	-0,70 (10,52)	-0,07 [-0,23; 0,10]
Wo. 28	280/312 (89,7)	0,60 (10,26)	261/282 (92,6)	1,70 (10,91)	-1,11 (10,58)	-0,10 [-0,27; 0,06]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,10 (11,13)	254/282 (90,1)	1,30 (10,48)	-0,23 (10,81)	-0,02 [-0,19; 0,15]
Wo. 52	142/312 (45,5)	-1,00 (11,99)	126/282 (44,7)	1,30 (11,91)	-2,21 (11,96)	-0,18 [-0,42; 0,06]
SF-36 GH						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,80 (7,20)	278/282 (98,6)	1,40 (7,27)	0,33 (7,23)	0,05 [-0,12; 0,21]
Wo. 12	297/312 (95,2)	2,50 (7,97)	271/282 (96,1)	2,40 (7,96)	0,14 (7,96)	0,02 [-0,15; 0,18]
Wo. 28	282/312 (90,4)	2,30 (8,22)	261/282 (92,6)	2,50 (8,35)	-0,15 (8,28)	-0,02 [-0,19; 0,15]
Wo. 36	264/312 (84,6)	2,40 (8,15)	254/282 (90,1)	2,50 (7,93)	-0,10 (8,04)	-0,01 [-0,18; 0,16]
Wo. 52	143/312 (45,8)	1,40 (8,90)	126/282 (44,7)	2,50 (8,91)	-1,12 (8,91)	-0,13 [-0,36; 0,11]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 VT						
Wo. 8	309/312 (99,0)	3,30 (9,07)	278/282 (98,6)	3,10 (9,01)	0,24 (9,04)	0,03 [-0,14; 0,19]
Wo. 12	297/312 (95,2)	4,10 (9,54)	271/282 (96,1)	4,00 (9,46)	0,11 (9,50)	0,01 [-0,15; 0,18]
Wo. 28	281/312 (90,1)	4,30 (9,52)	261/282 (92,6)	3,80 (9,21)	0,49 (9,37)	0,05 [-0,12; 0,22]
Wo. 36	264/312 (84,6)	4,50 (9,82)	254/282 (90,1)	3,70 (10,34)	0,82 (10,08)	0,08 [-0,09; 0,25]
Wo. 52	143/312 (45,8)	2,10 (9,53)	126/282 (44,7)	3,50 (11,50)	-1,44 (10,50)	-0,14 [-0,38; 0,10]
SF-36 SF						
Wo. 8	309/312 (99,0)	0,50 (9,95)	278/282 (98,6)	0,70 (9,56)	-0,27 (9,76)	-0,03 [-0,19; 0,13]
Wo. 12	297/312 (95,2)	1,10 (10,53)	271/282 (96,1)	2,10 (10,70)	-1,01 (10,61)	-0,09 [-0,26; 0,07]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,20 (10,44)	261/282 (92,6)	0,90 (10,56)	0,35 (10,50)	0,03 [-0,14; 0,20]
Wo. 36	264/312 (84,6)	0,80 (10,25)	254/282 (90,1)	0,90 (10,44)	-0,13 (10,34)	-0,01 [-0,18; 0,16]
Wo. 52	143/312 (45,8)	0,10 (10,75)	126/282 (44,7)	1,00 (12,02)	-0,89 (11,36)	-0,08 [-0,32; 0,16]
SF-36 RE						
Wo. 8	307/312 (98,4)	1,00 (10,81)	278/282 (98,6)	1,10 (12,08)	-0,14 (11,43)	-0,01 [-0,17; 0,15]
Wo. 12	293/312 (93,9)	1,90 (10,61)	270/282 (95,7)	2,10 (12,12)	-0,26 (11,36)	-0,02 [-0,19; 0,14]
Wo. 28	279/312 (89,4)	0,90 (11,24)	261/282 (92,6)	1,00 (12,26)	-0,10 (11,74)	-0,01 [-0,18; 0,16]
Wo. 36	261/312 (83,7)	0,60 (11,79)	253/282 (89,7)	0,90 (12,55)	-0,33 (12,17)	-0,03 [-0,20; 0,15]
Wo. 52	141/312 (45,2)	-0,80 (11,53)	126/282 (44,7)	1,40 (15,15)	-2,17 (13,36)	-0,16 [-0,40; 0,08]

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 MH						
Wo. 8	309/312 (99,0)	1,20 (9,44)	278/282 (98,6)	0,30 (8,66)	0,87 (9,08)	0,10 [-0,07; 0,26]
Wo. 12	297/312 (95,2)	2,20 (9,92)	271/282 (96,1)	1,50 (10,13)	0,76 (10,02)	0,08 [-0,09; 0,24]
Wo. 28	281/312 (90,1)	1,90 (10,00)	261/282 (92,6)	1,90 (10,04)	0,01 (10,02)	0,00 [-0,17; 0,17]
Wo. 36	264/312 (84,6)	2,40 (9,75)	254/282 (90,1)	1,70 (10,21)	0,74 (9,98)	0,07 [-0,10; 0,25]
Wo. 52	143/312 (45,8)	0,90 (9,79)	126/282 (44,7)	0,40 (11,41)	0,50 (10,58)	0,05 [-0,19; 0,29]
SF-36 MCS						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,30 (9,38)	278/282 (98,6)	0,90 (9,54)	0,39 (9,45)	0,04 [-0,12; 0,20]
Wo. 12	294/312 (94,2)	2,40 (9,68)	270/282 (95,7)	2,10 (10,42)	0,33 (10,04)	0,03 [-0,13; 0,20]
Wo. 28	280/312 (89,7)	2,10 (10,07)	261/282 (92,6)	1,70 (10,48)	0,44 (10,27)	0,04 [-0,13; 0,21]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,90 (10,19)	253/282 (89,7)	1,60 (10,67)	0,27 (10,43)	0,03 [-0,15; 0,20]
Wo. 52	142/312 (45,5)	0,40 (10,10)	126/282 (44,7)	1,30 (12,64)	-0,88 (11,36)	-0,08 [-0,32; 0,16]
SF-36 PCS						
Wo. 8	308/312 (98,7)	1,50 (6,53)	278/282 (98,6)	1,80 (7,09)	-0,25 (6,80)	-0,04 [-0,20; 0,13]
Wo. 12	294/312 (94,2)	1,40 (6,74)	270/282 (95,7)	2,40 (7,51)	-0,96 (7,12)	-0,13 [-0,30; 0,03]
Wo. 28	280/312 (89,7)	1,30 (6,99)	261/282 (92,6)	1,90 (7,68)	-0,67 (7,33)	-0,09 [-0,26; 0,08]
Wo. 36	263/312 (84,3)	1,80 (7,04)	253/282 (89,7)	1,80 (7,60)	-0,05 (7,32)	-0,01 [-0,18; 0,17]
Wo. 52	142/312 (45,5)	0,50 (7,82)	126/282 (44,7)	1,80 (8,44)	-1,21 (8,12)	-0,15 [-0,39; 0,09]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-99: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
Skala **Zeitpunkt**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 24	110/110 (100,0)	1,10 (9,82)	120/120 (100,0)	-0,70 (9,41)	1,80 (9,61)	0,19 [-0,07; 0,45]
SF-36 RP						
Wo. 24	110/110 (100,0)	1,60 (12,91)	120/120 (100,0)	-1,00 (13,77)	2,60 (13,37)	0,19 [-0,06; 0,45]
SF-36 BP						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-1,20 (10,63)	120/120 (100,0)	-1,40 (9,91)	0,17 (10,26)	0,02 [-0,24; 0,27]
SF-36 GH						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-1,20 (6,75)	120/120 (100,0)	-0,60 (8,04)	-0,59 (7,45)	-0,08 [-0,34; 0,18]
SF-36 VT						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-1,00 (9,39)	120/120 (100,0)	0,20 (8,82)	-1,20 (9,10)	-0,13 [-0,39; 0,13]
SF-36 SF						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-1,20 (9,89)	120/120 (100,0)	-0,70 (11,51)	-0,54 (10,77)	-0,05 [-0,31; 0,21]
SF-36 RE						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-0,30 (11,05)	120/120 (100,0)	-1,50 (11,07)	1,19 (11,06)	0,11 [-0,15; 0,37]
SF-36 MH						
Wo. 24	110/110 (100,0)	0,20 (8,38)	120/120 (100,0)	-0,80 (7,37)	1,03 (7,87)	0,13 [-0,13; 0,39]
SF-36 MCS						
Wo. 24	110/110 (100,0)	-1,50 (7,71)	120/120 (100,0)	-0,20 (7,64)	-1,23 (7,67)	-0,16 [-0,42; 0,10]
SF-36 PCS						
Wo. 24	110/110 (100,0)	1,10 (11,22)	120/120 (100,0)	-1,40 (10,74)	2,43 (10,97)	0,22 [-0,04; 0,48]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-100: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 12	480/483 (99,4)	1,70 (7,05)	476/479 (99,4)	2,10 (7,96)	-0,34 (7,52)	-0,05 [-0,17; 0,08]
Wo. 36	351/483 (72,7)	1,30 (9,02)	356/479 (74,3)	1,60 (8,84)	-0,24 (8,93)	-0,03 [-0,17; 0,12]
Wo. 52	353/483 (73,1)	1,30 (8,38)	366/479 (76,4)	1,90 (9,08)	-0,59 (8,74)	-0,07 [-0,21; 0,08]
SF-36 RP						
Wo. 12	480/483 (99,4)	1,60 (7,90)	476/479 (99,4)	3,00 (8,91)	-1,40 (8,42)	-0,17 [-0,29; -0,04]
Wo. 36	351/483 (72,7)	2,00 (9,64)	355/479 (74,1)	3,20 (9,48)	-1,27 (9,56)	-0,13 [-0,28; 0,01]
Wo. 52	353/483 (73,1)	2,20 (9,38)	366/479 (76,4)	3,10 (9,28)	-0,84 (9,33)	-0,09 [-0,24; 0,06]
SF-36 BP						
Wo. 12	481/483 (99,6)	1,10 (9,31)	476/479 (99,4)	1,50 (9,76)	-0,40 (9,54)	-0,04 [-0,17; 0,08]
Wo. 36	352/483 (72,9)	1,30 (10,17)	356/479 (74,3)	1,10 (10,65)	0,15 (10,41)	0,01 [-0,13; 0,16]
Wo. 52	354/483 (73,3)	1,30 (10,44)	366/479 (76,4)	1,90 (10,19)	-0,65 (10,31)	-0,06 [-0,21; 0,08]
SF-36 GH						
Wo. 12	481/483 (99,6)	1,00 (7,27)	476/479 (99,4)	1,60 (7,81)	-0,55 (7,55)	-0,07 [-0,20; 0,05]
Wo. 36	352/483 (72,9)	1,30 (8,73)	356/479 (74,3)	1,30 (7,82)	-0,01 (8,28)	-0,00 [-0,15; 0,15]
Wo. 52	354/483 (73,3)	0,10 (9,26)	366/479 (76,4)	1,50 (7,80)	-1,34 (8,55)	-0,16 [-0,30; -0,01]
SF-36 VT						
Wo. 12	481/483 (99,6)	2,70 (8,42)	476/479 (99,4)	3,00 (9,17)	-0,37 (8,80)	-0,04 [-0,17; 0,08]
Wo. 36	352/483 (72,9)	2,50 (9,63)	356/479 (74,3)	2,80 (9,20)	-0,36 (9,42)	-0,04 [-0,18; 0,11]
Wo. 52	354/483 (73,3)	2,10 (9,74)	366/479 (76,4)	2,30 (10,16)	-0,25 (9,96)	-0,03 [-0,17; 0,12]

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 SF						
Wo. 12	481/483 (99,6)	1,20 (8,79)	476/479 (99,4)	2,80 (9,48)	-1,61 (9,14)	-0,18 [-0,30; -0,05]
Wo. 36	352/483 (72,9)	1,50 (9,26)	356/479 (74,3)	2,00 (9,86)	-0,55 (9,57)	-0,06 [-0,20; 0,09]
Wo. 52	354/483 (73,3)	1,90 (10,18)	366/479 (76,4)	2,70 (10,04)	-0,84 (10,11)	-0,08 [-0,23; 0,06]
SF-36 RE						
Wo. 12	480/483 (99,4)	1,60 (10,72)	476/479 (99,4)	2,20 (11,27)	-0,55 (11,00)	-0,05 [-0,18; 0,08]
Wo. 36	351/483 (72,7)	2,40 (11,16)	355/479 (74,1)	2,40 (11,68)	-0,07 (11,42)	-0,01 [-0,15; 0,14]
Wo. 52	353/483 (73,1)	1,20 (12,57)	366/479 (76,4)	1,90 (11,07)	-0,75 (11,83)	-0,06 [-0,21; 0,08]
SF-36 MH						
Wo. 12	481/483 (99,6)	1,80 (8,80)	476/479 (99,4)	2,40 (9,00)	-0,60 (8,90)	-0,07 [-0,19; 0,06]
Wo. 36	352/483 (72,9)	1,40 (9,32)	356/479 (74,3)	1,90 (9,77)	-0,56 (9,55)	-0,06 [-0,21; 0,09]
Wo. 52	354/483 (73,3)	1,00 (9,99)	366/479 (76,4)	1,50 (9,59)	-0,59 (9,79)	-0,06 [-0,21; 0,09]
SF-36 MCS						
Wo. 12	480/483 (99,4)	1,80 (8,83)	476/479 (99,4)	2,50 (9,03)	-0,75 (8,93)	-0,08 [-0,21; 0,04]
Wo. 36	351/483 (72,7)	2,00 (9,29)	355/479 (74,1)	2,30 (9,78)	-0,34 (9,54)	-0,04 [-0,18; 0,11]
Wo. 52	353/483 (73,1)	1,30 (10,33)	366/479 (76,4)	1,80 (9,18)	-0,57 (9,76)	-0,06 [-0,20; 0,09]
SF-36 PCS						
Wo. 12	480/483 (99,4)	1,30 (6,07)	476/479 (99,4)	2,00 (6,84)	-0,67 (6,47)	-0,10 [-0,23; 0,02]
Wo. 36	351/483 (72,7)	1,30 (7,47)	355/479 (74,1)	1,70 (7,44)	-0,38 (7,45)	-0,05 [-0,20; 0,10]
Wo. 52	353/483 (73,1)	1,40 (7,32)	366/479 (76,4)	2,20 (7,57)	-0,83 (7,45)	-0,11 [-0,26; 0,03]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-101: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-0,10 (8,11)	346/349 (99,1)	-0,00 (6,94)	-0,09 (7,53)	-0,01 [-0,16; 0,14]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,10 (8,57)	308/349 (88,3)	-0,30 (7,21)	0,19 (7,89)	0,02 [-0,14; 0,19]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-1,20 (9,14)	283/349 (81,1)	-0,60 (9,12)	-0,63 (9,13)	-0,07 [-0,24; 0,10]
SF-36 RP						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-0,40 (8,40)	346/349 (99,1)	0,60 (8,40)	-0,91 (8,40)	-0,11 [-0,26; 0,04]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,10 (9,08)	308/349 (88,3)	0,30 (9,02)	-0,42 (9,05)	-0,05 [-0,21; 0,11]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-0,40 (10,12)	283/349 (81,1)	0,20 (10,01)	-0,60 (10,06)	-0,06 [-0,23; 0,11]
SF-36 BP						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,30 (9,03)	346/349 (99,1)	-1,00 (8,05)	-0,29 (8,54)	-0,03 [-0,19; 0,12]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-1,60 (9,74)	308/349 (88,3)	-0,80 (8,37)	-0,83 (9,05)	-0,09 [-0,25; 0,07]
Wo. 52	240/326 (73,6)	-1,50 (9,89)	283/349 (81,1)	-0,30 (9,02)	-1,25 (9,43)	-0,13 [-0,30; 0,04]
SF-36 GH						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,20 (8,66)	346/349 (99,1)	-0,70 (7,35)	-0,48 (8,01)	-0,06 [-0,21; 0,09]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-1,80 (8,17)	308/349 (88,3)	-1,20 (8,00)	-0,59 (8,08)	-0,07 [-0,23; 0,09]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-1,90 (8,36)	283/349 (81,1)	-0,60 (8,47)	-1,29 (8,42)	-0,15 [-0,33; 0,02]
SF-36 VT						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,10 (8,00)	346/349 (99,1)	0,40 (7,62)	-1,56 (7,81)	-0,20 [-0,35; -0,05]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,60 (7,99)	308/349 (88,3)	0,40 (7,92)	-1,00 (7,95)	-0,13 [-0,29; 0,04]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-0,90 (8,57)	283/349 (81,1)	-0,20 (8,54)	-0,74 (8,55)	-0,09 [-0,26; 0,08]

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 SF						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-0,70 (9,36)	346/349 (99,1)	-0,20 (8,54)	-0,54 (8,95)	-0,06 [-0,21; 0,09]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,80 (9,90)	308/349 (88,3)	-0,60 (10,05)	-0,20 (9,98)	-0,02 [-0,18; 0,14]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-1,90 (9,69)	283/349 (81,1)	-1,20 (10,34)	-0,74 (10,05)	-0,07 [-0,25; 0,10]
SF-36 RE						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,10 (11,23)	346/349 (99,1)	-0,10 (10,92)	-1,00 (11,07)	-0,09 [-0,24; 0,06]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,60 (11,62)	308/349 (88,3)	0,40 (12,39)	-0,92 (12,03)	-0,08 [-0,24; 0,09]
Wo. 52	240/326 (73,6)	-0,80 (12,11)	283/349 (81,1)	-0,90 (12,91)	0,15 (12,55)	0,01 [-0,16; 0,18]
SF-36 MH						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,30 (9,16)	346/349 (99,1)	-0,10 (8,02)	-1,20 (8,59)	-0,14 [-0,29; 0,01]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,40 (9,21)	308/349 (88,3)	0,20 (8,78)	-0,55 (8,99)	-0,06 [-0,22; 0,10]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-0,90 (10,05)	283/349 (81,1)	-0,40 (9,59)	-0,49 (9,80)	-0,05 [-0,22; 0,12]
SF-36 MCS						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-1,40 (8,85)	346/349 (99,1)	0,00 (7,58)	-1,36 (8,22)	-0,17 [-0,32; -0,01]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,60 (8,70)	308/349 (88,3)	0,30 (8,81)	-0,86 (8,76)	-0,10 [-0,26; 0,06]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-1,00 (9,42)	283/349 (81,1)	-0,80 (9,58)	-0,19 (9,51)	-0,02 [-0,19; 0,15]
SF-36 PCS						
Wo. 12	323/326 (99,1)	-0,40 (6,83)	346/349 (99,1)	-0,30 (6,13)	-0,16 (6,48)	-0,02 [-0,18; 0,13]
Wo. 28	282/326 (86,5)	-0,90 (7,26)	308/349 (88,3)	-0,70 (6,35)	-0,21 (6,80)	-0,03 [-0,19; 0,13]
Wo. 52	241/326 (73,9)	-1,30 (7,23)	283/349 (81,1)	-0,20 (7,07)	-1,14 (7,14)	-0,16 [-0,33; 0,01]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-102: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 8	387/393 (98,5)	0,60 (6,52)	405/410 (98,8)	-0,40 (5,90)	0,98 (6,21)	0,16 [0,02; 0,30]
Wo. 12	381/393 (96,9)	0,70 (6,85)	397/410 (96,8)	-0,00 (6,85)	0,74 (6,85)	0,11 [-0,03; 0,25]
Wo. 28	351/393 (89,3)	0,00 (7,47)	385/410 (93,9)	-0,20 (7,21)	0,21 (7,34)	0,03 [-0,12; 0,17]
Wo. 36	333/393 (84,7)	0,30 (8,05)	374/410 (91,2)	-0,00 (7,63)	0,36 (7,83)	0,05 [-0,10; 0,19]
Wo. 52	312/393 (79,4)	-0,20 (8,85)	357/410 (87,1)	-0,30 (8,43)	0,14 (8,63)	0,02 [-0,14; 0,17]
SF-36 RP						
Wo. 8	386/393 (98,2)	0,60 (7,28)	405/410 (98,8)	0,40 (7,70)	0,11 (7,50)	0,01 [-0,13; 0,15]
Wo. 12	380/393 (96,7)	1,20 (8,23)	396/410 (96,6)	0,40 (8,17)	0,74 (8,20)	0,09 [-0,05; 0,23]
Wo. 28	350/393 (89,1)	0,90 (8,45)	385/410 (93,9)	0,20 (8,49)	0,73 (8,47)	0,09 [-0,06; 0,23]
Wo. 36	332/393 (84,5)	0,80 (8,89)	374/410 (91,2)	1,00 (8,83)	-0,18 (8,86)	-0,02 [-0,17; 0,13]
Wo. 52	311/393 (79,1)	0,60 (8,89)	357/410 (87,1)	0,50 (9,13)	0,11 (9,02)	0,01 [-0,14; 0,16]
SF-36 BP						
Wo. 8	387/393 (98,5)	0,40 (9,13)	405/410 (98,8)	0,10 (9,05)	0,36 (9,09)	0,04 [-0,10; 0,18]
Wo. 12	381/393 (96,9)	1,50 (8,79)	396/410 (96,6)	0,30 (10,06)	1,16 (9,46)	0,12 [-0,02; 0,26]
Wo. 28	351/393 (89,3)	0,10 (10,20)	385/410 (93,9)	0,70 (10,78)	-0,67 (10,51)	-0,06 [-0,21; 0,08]
Wo. 36	333/393 (84,7)	0,20 (10,43)	374/410 (91,2)	0,70 (11,14)	-0,48 (10,81)	-0,04 [-0,19; 0,10]
Wo. 52	312/393 (79,4)	-0,70 (11,04)	357/410 (87,1)	0,80 (10,86)	-1,48 (10,95)	-0,14 [-0,29; 0,02]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 GH						
Wo. 8	388/393 (98,7)	-0,20 (6,86)	405/410 (98,8)	0,20 (6,67)	-0,47 (6,77)	-0,07 [-0,21; 0,07]
Wo. 12	382/393 (97,2)	0,10 (7,43)	397/410 (96,8)	0,30 (6,86)	-0,21 (7,14)	-0,03 [-0,17; 0,11]
Wo. 28	352/393 (89,6)	-0,20 (7,48)	385/410 (93,9)	-0,30 (7,61)	0,10 (7,55)	0,01 [-0,13; 0,16]
Wo. 36	334/393 (85,0)	-0,60 (7,91)	374/410 (91,2)	-0,30 (7,85)	-0,30 (7,88)	-0,04 [-0,19; 0,11]
Wo. 52	314/393 (79,9)	-1,20 (7,83)	357/410 (87,1)	-0,50 (7,88)	-0,65 (7,86)	-0,08 [-0,23; 0,07]
SF-36 VT						
Wo. 8	388/393 (98,7)	0,70 (7,49)	405/410 (98,8)	0,60 (8,12)	0,08 (7,82)	0,01 [-0,13; 0,15]
Wo. 12	382/393 (97,2)	1,10 (8,16)	396/410 (96,6)	0,40 (7,93)	0,72 (8,04)	0,09 [-0,05; 0,23]
Wo. 28	352/393 (89,6)	1,00 (8,61)	385/410 (93,9)	0,00 (8,86)	0,95 (8,74)	0,11 [-0,04; 0,25]
Wo. 36	334/393 (85,0)	-0,10 (9,00)	374/410 (91,2)	0,10 (8,91)	-0,17 (8,95)	-0,02 [-0,17; 0,13]
Wo. 52	313/393 (79,6)	-0,30 (9,97)	357/410 (87,1)	-0,00 (9,81)	-0,31 (9,89)	-0,03 [-0,18; 0,12]
SF-36 SF						
Wo. 8	388/393 (98,7)	-0,10 (8,24)	405/410 (98,8)	-0,40 (8,01)	0,37 (8,12)	0,05 [-0,09; 0,18]
Wo. 12	382/393 (97,2)	0,60 (8,81)	396/410 (96,6)	-0,50 (8,39)	1,07 (8,60)	0,12 [-0,02; 0,27]
Wo. 28	352/393 (89,6)	0,10 (10,11)	385/410 (93,9)	-0,00 (8,96)	0,14 (9,53)	0,01 [-0,13; 0,16]
Wo. 36	334/393 (85,0)	0,20 (9,89)	374/410 (91,2)	-0,70 (9,60)	0,94 (9,74)	0,10 [-0,05; 0,24]
Wo. 52	313/393 (79,6)	-0,00 (10,41)	357/410 (87,1)	-0,60 (10,02)	0,59 (10,20)	0,06 [-0,09; 0,21]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 RE						
Wo. 8	386/393 (98,2)	-0,10 (9,79)	405/410 (98,8)	-0,60 (10,13)	0,49 (9,96)	0,05 [-0,09; 0,19]
Wo. 12	380/393 (96,7)	0,30 (9,95)	397/410 (96,8)	-0,30 (11,22)	0,54 (10,62)	0,05 [-0,09; 0,19]
Wo. 28	350/393 (89,1)	-0,50 (10,30)	385/410 (93,9)	-1,00 (10,79)	0,56 (10,56)	0,05 [-0,09; 0,20]
Wo. 36	332/393 (84,5)	-0,20 (10,96)	374/410 (91,2)	-0,40 (11,68)	0,19 (11,35)	0,02 [-0,13; 0,16]
Wo. 52	311/393 (79,1)	-0,30 (12,38)	357/410 (87,1)	-0,90 (11,92)	0,61 (12,14)	0,05 [-0,10; 0,20]
SF-36 MH						
Wo. 8	388/393 (98,7)	-0,10 (8,90)	404/410 (98,5)	0,10 (8,16)	-0,21 (8,53)	-0,02 [-0,16; 0,11]
Wo. 12	382/393 (97,2)	0,30 (8,91)	395/410 (96,3)	-0,30 (8,41)	0,60 (8,66)	0,07 [-0,07; 0,21]
Wo. 28	352/393 (89,6)	-0,20 (10,03)	384/410 (93,7)	0,00 (9,13)	-0,21 (9,57)	-0,02 [-0,17; 0,12]
Wo. 36	334/393 (85,0)	-0,40 (10,26)	373/410 (91,0)	-0,40 (9,77)	0,02 (10,01)	0,00 [-0,15; 0,15]
Wo. 52	313/393 (79,6)	-1,10 (10,70)	356/410 (86,8)	-0,30 (10,07)	-0,81 (10,37)	-0,08 [-0,23; 0,07]
SF-36 MCS						
Wo. 8	386/393 (98,2)	-0,20 (8,34)	404/410 (98,5)	-0,20 (7,82)	-0,01 (8,08)	-0,00 [-0,14; 0,14]
Wo. 12	380/393 (96,7)	0,20 (8,74)	395/410 (96,3)	-0,40 (8,54)	0,59 (8,64)	0,07 [-0,07; 0,21]
Wo. 28	350/393 (89,1)	-0,20 (9,69)	384/410 (93,7)	-0,50 (8,77)	0,35 (9,22)	0,04 [-0,11; 0,18]
Wo. 36	332/393 (84,5)	-0,50 (9,99)	373/410 (91,0)	-0,80 (9,49)	0,32 (9,73)	0,03 [-0,11; 0,18]
Wo. 52	310/393 (78,9)	-0,70 (10,77)	356/410 (86,8)	-0,80 (10,02)	0,09 (10,37)	0,01 [-0,14; 0,16]

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PCS						
Wo. 8	386/393 (98,2)	0,60 (5,85)	405/410 (98,8)	0,20 (5,09)	0,43 (5,47)	0,08 [-0,06; 0,22]
Wo. 12	380/393 (96,7)	1,10 (6,03)	396/410 (96,6)	0,40 (5,83)	0,69 (5,93)	0,12 [-0,02; 0,26]
Wo. 28	350/393 (89,1)	0,50 (6,73)	385/410 (93,9)	0,30 (6,41)	0,16 (6,56)	0,02 [-0,12; 0,17]
Wo. 36	332/393 (84,5)	0,50 (6,89)	374/410 (91,2)	0,70 (6,39)	-0,16 (6,63)	-0,02 [-0,17; 0,12]
Wo. 52	310/393 (78,9)	-0,00 (7,14)	357/410 (87,1)	0,40 (6,62)	-0,44 (6,87)	-0,06 [-0,22; 0,09]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-103: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Skala Zeitpunkt	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)	MWD (SD)	Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 PF						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-2,40 (8,38)	142/142 (100,0)	-1,80 (9,46)	-0,69 (8,95)	-0,08 [-0,31; 0,16]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-1,90 (10,89)	131/142 (92,3)	-1,40 (8,66)	-0,48 (9,78)	-0,05 [-0,30; 0,20]
SF-36 RP						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-1,40 (10,51)	142/142 (100,0)	-1,50 (10,95)	0,14 (10,74)	0,01 [-0,22; 0,25]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-4,30 (12,78)	131/142 (92,3)	-2,90 (11,52)	-1,44 (12,13)	-0,12 [-0,37; 0,13]
SF-36 BP						
Wo. 12	134/135 (99,3)	0,70 (9,11)	142/142 (100,0)	-0,10 (8,95)	0,86 (9,03)	0,09 [-0,14; 0,33]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-0,40 (9,54)	131/142 (92,3)	-1,90 (10,56)	1,53 (10,09)	0,15 [-0,10; 0,40]

Studie 1517-CL-0307 **Skala** **Zeitpunkt**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 GH						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-0,20 (7,89)	142/142 (100,0)	-0,10 (7,16)	-0,18 (7,52)	-0,02 [-0,26; 0,21]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-0,10 (7,57)	131/142 (92,3)	-0,30 (8,24)	0,22 (7,93)	0,03 [-0,22; 0,28]
SF-36 VT						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-0,70 (8,51)	142/142 (100,0)	0,10 (8,46)	-0,88 (8,48)	-0,10 [-0,34; 0,13]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-0,90 (9,85)	131/142 (92,3)	1,00 (8,96)	-1,83 (9,39)	-0,19 [-0,44; 0,05]
SF-36 SF						
Wo. 12	134/135 (99,3)	0,10 (11,02)	142/142 (100,0)	-0,80 (10,29)	0,96 (10,65)	0,09 [-0,15; 0,33]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-1,20 (9,75)	131/142 (92,3)	-0,40 (11,42)	-0,75 (10,66)	-0,07 [-0,32; 0,18]
SF-36 RE						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-0,30 (10,49)	142/142 (100,0)	-1,60 (10,87)	1,30 (10,69)	0,12 [-0,11; 0,36]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-2,40 (12,45)	131/142 (92,3)	-1,40 (10,67)	-1,03 (11,55)	-0,09 [-0,34; 0,16]
SF-36 MH						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-0,80 (7,75)	142/142 (100,0)	-0,70 (8,47)	-0,09 (8,13)	-0,01 [-0,25; 0,22]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-1,10 (7,48)	131/142 (92,3)	-0,40 (7,86)	-0,68 (7,68)	-0,09 [-0,34; 0,16]
SF-36 MCS						
Wo. 12	134/135 (99,3)	0,10 (7,13)	142/142 (100,0)	0,30 (7,46)	-0,19 (7,30)	-0,03 [-0,26; 0,21]
Wo. 24	118/135 (87,4)	0,30 (7,32)	131/142 (92,3)	0,80 (7,74)	-0,53 (7,55)	-0,07 [-0,32; 0,18]
SF-36 PCS						
Wo. 12	134/135 (99,3)	-1,40 (9,76)	142/142 (100,0)	-2,00 (10,31)	0,58 (10,05)	0,06 [-0,18; 0,29]
Wo. 24	118/135 (87,4)	-3,40 (10,62)	131/142 (92,3)	-2,80 (9,95)	-0,59 (10,27)	-0,06 [-0,30; 0,19]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-104: Ergebnisse für „Veränderung der Skalen des SF-36 zu Baseline bis zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
Skala **Zeitpunkt**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**	**MWD (SD)**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
SF-36 PF						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-0,50 (8,86)	28/29 (96,6)	2,40 (6,67)	-2,91 (8,30)	-0,35 [-0,79; 0,09]
Wo. 12	69/70 (98,6)	0,90 (8,89)	29/29 (100,0)	1,20 (9,22)	-0,36 (8,99)	-0,04 [-0,47; 0,39]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-0,10 (8,23)	24/29 (82,8)	0,50 (10,92)	-0,58 (9,11)	-0,06 [-0,54; 0,41]
SF-36 RP						
Wo. 6	70/70 (100,0)	1,80 (12,52)	28/29 (96,6)	1,10 (10,93)	0,69 (12,09)	0,06 [-0,38; 0,49]
Wo. 12	69/70 (98,6)	1,30 (14,17)	29/29 (100,0)	1,70 (11,90)	-0,42 (13,55)	-0,03 [-0,46; 0,40]
Wo. 24	56/70 (80,0)	2,10 (12,29)	24/29 (82,8)	0,10 (11,90)	2,00 (12,18)	0,16 [-0,31; 0,64]
SF-36 BP						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-1,30 (7,32)	28/29 (96,6)	2,80 (6,36)	-4,10 (7,06)	-0,58 [-1,02; -0,13]
Wo. 12	69/70 (98,6)	-1,70 (10,16)	29/29 (100,0)	0,10 (6,68)	-1,79 (9,28)	-0,19 [-0,62; 0,24]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-2,70 (9,16)	24/29 (82,8)	-1,00 (10,04)	-1,71 (9,43)	-0,18 [-0,65; 0,30]
SF-36 GH						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-0,00 (7,33)	28/29 (96,6)	1,60 (5,88)	-1,64 (6,95)	-0,23 [-0,67; 0,20]
Wo. 12	69/70 (98,6)	-0,40 (6,65)	29/29 (100,0)	1,10 (7,23)	-1,51 (6,83)	-0,22 [-0,65; 0,21]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-1,40 (6,29)	24/29 (82,8)	0,00 (7,97)	-1,35 (6,83)	-0,20 [-0,67; 0,28]
SF-36 VT						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-1,30 (9,71)	28/29 (96,6)	-1,00 (5,53)	-0,25 (8,74)	-0,03 [-0,46; 0,41]
Wo. 12	69/70 (98,6)	-0,90 (10,69)	29/29 (100,0)	0,00 (6,87)	-0,93 (9,73)	-0,09 [-0,53; 0,34]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-0,40 (7,84)	24/29 (82,8)	-2,80 (10,21)	2,41 (8,61)	0,28 [-0,20; 0,75]

Studie 1517-CL-0304 Skala Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	 MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	 MW (SD)	Roxadustat vs. ESA MWD (SD)	 Hedges' g[b] [95%-KI]
SF-36 SF						
Wo. 6	70/70 (100,0)	1,40 (11,12)	28/29 (96,6)	-0,70 (7,51)	2,07 (10,24)	0,20 [-0,24; 0,64]
Wo. 12	69/70 (98,6)	0,00 (11,59)	29/29 (100,0)	1,60 (10,14)	-1,55 (11,18)	-0,14 [-0,57; 0,29]
Wo. 24	56/70 (80,0)	0,00 (11,06)	24/29 (82,8)	-2,70 (15,42)	2,68 (12,50)	0,21 [-0,26; 0,69]
SF-36 RE						
Wo. 6	70/70 (100,0)	1,70 (11,24)	28/29 (96,6)	0,40 (9,84)	1,22 (10,86)	0,11 [-0,32; 0,55]
Wo. 12	69/70 (98,6)	0,00 (13,07)	29/29 (100,0)	0,40 (8,86)	-0,43 (11,99)	-0,04 [-0,47; 0,39]
Wo. 24	56/70 (80,0)	0,60 (10,84)	24/29 (82,8)	-3,60 (9,77)	4,24 (10,54)	0,40 [-0,08; 0,88]
SF-36 MH						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-0,90 (7,53)	28/29 (96,6)	-1,90 (4,78)	1,00 (6,87)	0,14 [-0,29; 0,58]
Wo. 12	69/70 (98,6)	-1,10 (8,68)	29/29 (100,0)	-1,70 (6,51)	0,58 (8,10)	0,07 [-0,36; 0,50]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-0,10 (7,93)	24/29 (82,8)	-6,00 (12,91)	5,94 (9,67)	0,61 [0,13; 1,09]
SF-36 MCS						
Wo. 6	70/70 (100,0)	-1,30 (7,69)	28/29 (96,6)	-1,50 (5,55)	0,18 (7,15)	0,03 [-0,41; 0,46]
Wo. 12	69/70 (98,6)	-1,60 (8,78)	29/29 (100,0)	-0,90 (4,22)	-0,76 (7,73)	-0,10 [-0,53; 0,33]
Wo. 24	56/70 (80,0)	-1,30 (6,24)	24/29 (82,8)	-4,40 (8,13)	3,08 (6,85)	0,45 [-0,03; 0,92]
SF-36 PCS						
Wo. 6	70/70 (100,0)	1,60 (9,88)	28/29 (96,6)	2,70 (8,23)	-1,12 (9,45)	-0,12 [-0,55; 0,32]
Wo. 12	69/70 (98,6)	1,20 (11,63)	29/29 (100,0)	2,10 (8,56)	-0,81 (10,82)	-0,07 [-0,51; 0,36]
Wo. 24	56/70 (80,0)	0,90 (10,07)	24/29 (82,8)	0,80 (9,81)	0,17 (9,99)	0,02 [-0,46; 0,49]

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mittlerer SF-36 Score zu einzelnen Erhebungszeitpunkten

Tabelle Anhang 4G-105: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	312/312 (100,0)	38,50 (10,06)	282/282 (100,0)	39,00 (10,61)
Wo. 8	309/312 (99,0)	39,80 (10,06)	278/282 (98,6)	40,20 (10,82)
Wo. 12	296/312 (94,9)	39,60 (10,53)	270/282 (95,7)	41,10 (10,77)
Wo. 28	281/312 (90,1)	39,80 (10,37)	261/282 (92,6)	41,30 (10,55)
Wo. 36	264/312 (84,6)	40,50 (10,65)	253/282 (89,7)	41,10 (10,92)
Wo. 52	249/312 (79,8)	40,10 (10,47)	242/282 (85,8)	41,30 (10,83)
SF-36 RP				
Wo. 0	311/312 (99,7)	38,20 (9,42)	282/282 (100,0)	38,80 (10,09)
Wo. 8	308/312 (98,7)	39,70 (9,23)	278/282 (98,6)	40,70 (10,12)
Wo. 12	294/312 (94,2)	40,40 (8,94)	270/282 (95,7)	41,70 (9,61)
Wo. 28	280/312 (89,7)	40,30 (9,29)	261/282 (92,6)	40,70 (9,87)
Wo. 36	263/312 (84,3)	40,60 (9,85)	253/282 (89,7)	40,90 (9,93)
Wo. 52	248/312 (79,5)	39,40 (9,84)	242/282 (85,8)	40,90 (9,96)
SF-36 BP				
Wo. 0	311/312 (99,7)	45,60 (11,96)	282/282 (100,0)	45,80 (11,94)
Wo. 8	308/312 (98,7)	46,60 (11,40)	278/282 (98,6)	47,40 (11,36)
Wo. 12	296/312 (94,9)	46,90 (11,42)	271/282 (96,1)	48,10 (11,22)
Wo. 28	280/312 (89,7)	46,50 (11,34)	261/282 (92,6)	47,90 (11,59)
Wo. 36	263/312 (84,3)	46,90 (11,27)	254/282 (90,1)	47,40 (10,97)
Wo. 52	248/312 (79,5)	46,10 (11,44)	242/282 (85,8)	47,40 (11,09)
SF-36 GH				
Wo. 0	312/312 (100,0)	38,20 (7,98)	282/282 (100,0)	39,20 (9,11)
Wo. 8	309/312 (99,0)	40,00 (7,98)	278/282 (98,6)	40,50 (8,36)
Wo. 12	297/312 (95,2)	40,70 (8,37)	271/282 (96,1)	41,70 (8,26)
Wo. 28	282/312 (90,4)	40,40 (8,16)	261/282 (92,6)	41,60 (8,50)
Wo. 36	264/312 (84,6)	40,30 (7,92)	254/282 (90,1)	41,80 (8,57)
Wo. 52	250/312 (80,1)	39,60 (7,66)	242/282 (85,8)	41,70 (8,76)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 VT				
Wo. 0	312/312 (100,0)	43,60 (9,19)	282/282 (100,0)	44,80 (10,19)
Wo. 8	309/312 (99,0)	46,90 (8,89)	278/282 (98,6)	47,90 (10,10)
Wo. 12	297/312 (95,2)	47,70 (8,94)	271/282 (96,1)	49,00 (9,53)
Wo. 28	281/312 (90,1)	47,90 (8,79)	261/282 (92,6)	48,70 (9,95)
Wo. 36	264/312 (84,6)	48,20 (9,20)	254/282 (90,1)	48,70 (10,44)
Wo. 52	249/312 (79,8)	46,50 (9,27)	242/282 (85,8)	49,00 (9,81)
SF-36 SF				
Wo. 0	312/312 (100,0)	43,20 (10,41)	282/282 (100,0)	43,50 (10,20)
Wo. 8	309/312 (99,0)	43,60 (9,91)	278/282 (98,6)	44,20 (10,11)
Wo. 12	297/312 (95,2)	44,30 (9,53)	271/282 (96,1)	45,60 (9,98)
Wo. 28	281/312 (90,1)	44,60 (9,42)	261/282 (92,6)	44,40 (9,86)
Wo. 36	264/312 (84,6)	44,40 (9,46)	254/282 (90,1)	44,50 (9,59)
Wo. 52	249/312 (79,8)	43,40 (10,25)	242/282 (85,8)	45,00 (9,58)
SF-36 RE				
Wo. 0	310/312 (99,4)	39,90 (11,34)	282/282 (100,0)	39,80 (12,13)
Wo. 8	307/312 (98,4)	40,80 (10,69)	278/282 (98,6)	40,90 (11,56)
Wo. 12	293/312 (93,9)	41,80 (10,73)	270/282 (95,7)	42,00 (11,44)
Wo. 28	279/312 (89,4)	40,90 (10,98)	261/282 (92,6)	41,10 (11,47)
Wo. 36	261/312 (83,7)	40,30 (11,42)	253/282 (89,7)	41,20 (11,67)
Wo. 52	247/312 (79,2)	39,00 (11,54)	241/282 (85,5)	41,70 (11,52)
SF-36 MH				
Wo. 0	312/312 (100,0)	44,30 (10,15)	282/282 (100,0)	45,20 (11,00)
Wo. 8	309/312 (99,0)	45,40 (9,90)	278/282 (98,6)	45,60 (10,90)
Wo. 12	297/312 (95,2)	46,50 (10,01)	271/282 (96,1)	46,70 (10,61)
Wo. 28	281/312 (90,1)	46,10 (9,85)	261/282 (92,6)	46,90 (10,12)
Wo. 36	264/312 (84,6)	46,70 (9,67)	254/282 (90,1)	46,90 (10,91)
Wo. 52	249/312 (79,8)	45,70 (9,75)	242/282 (85,8)	47,00 (10,79)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 MCS				
Wo. 0	311/312 (99,7)	44,30 (10,14)	282/282 (100,0)	44,80 (10,84)
Wo. 8	308/312 (98,7)	45,40 (9,59)	278/282 (98,6)	45,60 (10,43)
Wo. 12	294/312 (94,2)	46,70 (9,47)	270/282 (95,7)	46,90 (10,52)
Wo. 28	280/312 (89,7)	46,30 (9,75)	261/282 (92,6)	46,30 (9,90)
Wo. 36	263/312 (84,3)	46,00 (9,67)	253/282 (89,7)	46,40 (10,50)
Wo. 52	247/312 (79,2)	44,70 (9,34)	242/282 (85,8)	46,90 (10,54)
SF-36 PCS				
Wo. 0	311/312 (99,7)	39,70 (8,82)	282/282 (100,0)	40,30 (9,45)
Wo. 8	308/312 (98,7)	41,20 (8,84)	278/282 (98,6)	42,10 (9,27)
Wo. 12	294/312 (94,2)	41,20 (8,83)	270/282 (95,7)	42,90 (9,03)
Wo. 28	280/312 (89,7)	41,30 (8,54)	261/282 (92,6)	42,70 (8,83)
Wo. 36	263/312 (84,3)	41,90 (8,68)	253/282 (89,7)	42,60 (8,81)
Wo. 52	247/312 (79,2)	41,30 (8,58)	242/282 (85,8)	42,50 (8,76)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-106: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	312/312 (100,0)	38,50 (10,06)	282/282 (100,0)	39,00 (10,61)
Wo. 8	309/312 (99,0)	39,80 (10,06)	278/282 (98,6)	40,20 (10,82)
Wo. 12	296/312 (94,9)	39,60 (10,53)	270/282 (95,7)	41,10 (10,77)
Wo. 28	281/312 (90,1)	39,80 (10,38)	261/282 (92,6)	41,30 (10,55)
Wo. 36	264/312 (84,6)	40,50 (10,65)	253/282 (89,7)	41,10 (10,93)
Wo. 52	143/312 (45,8)	40,00 (10,69)	126/282 (44,7)	40,50 (11,24)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 RP				
Wo. 0	311/312 (99,7)	38,20 (9,42)	282/282 (100,0)	38,80 (10,09)
Wo. 8	308/312 (98,7)	39,70 (9,23)	278/282 (98,6)	40,70 (10,12)
Wo. 12	294/312 (94,2)	40,40 (8,94)	270/282 (95,7)	41,70 (9,61)
Wo. 28	280/312 (89,7)	40,30 (9,28)	261/282 (92,6)	40,70 (9,87)
Wo. 36	263/312 (84,3)	40,60 (9,85)	253/282 (89,7)	40,90 (9,95)
Wo. 52	142/312 (45,5)	39,60 (10,33)	126/282 (44,7)	40,00 (10,57)
SF-36 BP				
Wo. 0	311/312 (99,7)	45,60 (11,96)	282/282 (100,0)	45,80 (11,94)
Wo. 8	308/312 (98,7)	46,60 (11,40)	278/282 (98,6)	47,40 (11,36)
Wo. 12	296/312 (94,9)	46,90 (11,42)	271/282 (96,1)	48,10 (11,22)
Wo. 28	280/312 (89,7)	46,50 (11,33)	261/282 (92,6)	47,90 (11,59)
Wo. 36	263/312 (84,3)	46,90 (11,27)	254/282 (90,1)	47,40 (10,98)
Wo. 52	142/312 (45,5)	45,00 (11,50)	126/282 (44,7)	45,80 (11,62)
SF-36 GH				
Wo. 0	312/312 (100,0)	38,20 (7,98)	282/282 (100,0)	39,20 (9,11)
Wo. 8	309/312 (99,0)	40,00 (7,98)	278/282 (98,6)	40,50 (8,36)
Wo. 12	297/312 (95,2)	40,70 (8,37)	271/282 (96,1)	41,70 (8,26)
Wo. 28	282/312 (90,4)	40,40 (8,18)	261/282 (92,6)	41,60 (8,50)
Wo. 36	264/312 (84,6)	40,30 (7,92)	254/282 (90,1)	41,70 (8,60)
Wo. 52	143/312 (45,8)	40,10 (7,82)	126/282 (44,7)	42,40 (9,18)
SF-36 VT				
Wo. 0	312/312 (100,0)	43,60 (9,19)	282/282 (100,0)	44,80 (10,19)
Wo. 8	309/312 (99,0)	46,90 (8,89)	278/282 (98,6)	47,90 (10,10)
Wo. 12	297/312 (95,2)	47,70 (8,94)	271/282 (96,1)	49,00 (9,53)
Wo. 28	281/312 (90,1)	47,90 (8,79)	261/282 (92,6)	48,70 (9,95)
Wo. 36	264/312 (84,6)	48,20 (9,20)	254/282 (90,1)	48,70 (10,50)
Wo. 52	143/312 (45,8)	46,30 (9,58)	126/282 (44,7)	48,70 (10,82)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
SF-36 SF				
Wo. 0	312/312 (100,0)	43,20 (10,41)	282/282 (100,0)	43,50 (10,20)
Wo. 8	309/312 (99,0)	43,60 (9,91)	278/282 (98,6)	44,20 (10,11)
Wo. 12	297/312 (95,2)	44,30 (9,53)	271/282 (96,1)	45,60 (9,98)
Wo. 28	281/312 (90,1)	44,60 (9,42)	261/282 (92,6)	44,40 (9,86)
Wo. 36	264/312 (84,6)	44,40 (9,46)	254/282 (90,1)	44,50 (9,59)
Wo. 52	143/312 (45,8)	43,70 (10,53)	126/282 (44,7)	44,50 (10,88)
SF-36 RE				
Wo. 0	310/312 (99,4)	39,90 (11,34)	282/282 (100,0)	39,80 (12,13)
Wo. 8	307/312 (98,4)	40,80 (10,69)	278/282 (98,6)	40,90 (11,56)
Wo. 12	293/312 (93,9)	41,80 (10,73)	270/282 (95,7)	42,00 (11,44)
Wo. 28	279/312 (89,4)	40,90 (10,98)	261/282 (92,6)	41,10 (11,47)
Wo. 36	261/312 (83,7)	40,30 (11,42)	253/282 (89,7)	41,20 (11,69)
Wo. 52	141/312 (45,2)	39,70 (11,81)	126/282 (44,7)	41,60 (12,03)
SF-36 MH				
Wo. 0	312/312 (100,0)	44,30 (10,15)	282/282 (100,0)	45,20 (11,00)
Wo. 8	309/312 (99,0)	45,40 (9,90)	278/282 (98,6)	45,60 (10,90)
Wo. 12	297/312 (95,2)	46,50 (10,01)	271/282 (96,1)	46,70 (10,61)
Wo. 28	281/312 (90,1)	46,20 (9,86)	261/282 (92,6)	46,90 (10,12)
Wo. 36	264/312 (84,6)	46,70 (9,67)	254/282 (90,1)	46,90 (10,94)
Wo. 52	143/312 (45,8)	46,60 (9,45)	126/282 (44,7)	47,10 (11,76)
SF-36 MCS				
Wo. 0	311/312 (99,7)	44,30 (10,14)	282/282 (100,0)	44,80 (10,84)
Wo. 8	308/312 (98,7)	45,40 (9,59)	278/282 (98,6)	45,60 (10,43)
Wo. 12	294/312 (94,2)	46,70 (9,47)	270/282 (95,7)	46,90 (10,52)
Wo. 28	280/312 (89,7)	46,30 (9,74)	261/282 (92,6)	46,30 (9,90)
Wo. 36	263/312 (84,3)	46,00 (9,67)	253/282 (89,7)	46,40 (10,53)
Wo. 52	142/312 (45,5)	45,50 (9,29)	126/282 (44,7)	47,10 (11,36)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PCS				
Wo. 0	311/312 (99,7)	39,70 (8,82)	282/282 (100,0)	40,30 (9,45)
Wo. 8	308/312 (98,7)	41,20 (8,84)	278/282 (98,6)	42,10 (9,27)
Wo. 12	294/312 (94,2)	41,20 (8,83)	270/282 (95,7)	42,90 (9,03)
Wo. 28	280/312 (89,7)	41,30 (8,54)	261/282 (92,6)	42,70 (8,83)
Wo. 36	263/312 (84,3)	41,90 (8,68)	253/282 (89,7)	42,50 (8,82)
Wo. 52	142/312 (45,5)	40,80 (8,60)	126/282 (44,7)	41,40 (9,33)
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-107: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	110/110 (100,0)	42,30 (15,92)	120/120 (100,0)	41,90 (12,99)
Wo. 24	110/110 (100,0)	43,40 (13,77)	120/120 (100,0)	41,20 (13,17)
SF-36 RP				
Wo. 0	110/110 (100,0)	45,90 (13,88)	120/120 (100,0)	44,90 (11,98)
Wo. 24	110/110 (100,0)	47,50 (10,78)	120/120 (100,0)	43,90 (12,71)
SF-36 BP				
Wo. 0	110/110 (100,0)	52,50 (10,23)	120/120 (100,0)	50,80 (10,47)
Wo. 24	110/110 (100,0)	51,30 (10,71)	120/120 (100,0)	49,40 (10,93)
SF-36 GH				
Wo. 0	110/110 (100,0)	44,90 (8,16)	120/120 (100,0)	44,80 (10,06)
Wo. 24	110/110 (100,0)	43,80 (7,77)	120/120 (100,0)	44,20 (9,41)
SF-36 VT				
Wo. 0	110/110 (100,0)	52,40 (8,95)	120/120 (100,0)	51,10 (9,72)
Wo. 24	110/110 (100,0)	51,40 (10,33)	120/120 (100,0)	51,20 (10,48)
SF-36 SF				
Wo. 0	110/110 (100,0)	51,80 (8,57)	120/120 (100,0)	50,70 (9,85)
Wo. 24	110/110 (100,0)	50,60 (10,03)	120/120 (100,0)	50,00 (10,66)

Studie 1517-CL-0310 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 RE				
Wo. 0	110/110 (100,0)	50,30 (10,48)	120/120 (100,0)	48,70 (10,19)
Wo. 24	110/110 (100,0)	50,00 (9,30)	120/120 (100,0)	47,20 (11,88)
SF-36 MH				
Wo. 0	110/110 (100,0)	53,50 (8,34)	120/120 (100,0)	53,80 (8,09)
Wo. 24	110/110 (100,0)	53,70 (8,58)	120/120 (100,0)	53,00 (8,55)
SF-36 MCS				
Wo. 0	110/110 (100,0)	54,20 (8,53)	120/120 (100,0)	53,80 (8,78)
Wo. 24	110/110 (100,0)	52,80 (8,76)	120/120 (100,0)	53,60 (8,78)
SF-36 PCS				
Wo. 0	110/110 (100,0)	44,00 (14,40)	120/120 (100,0)	42,60 (12,20)
Wo. 24	110/110 (100,0)	45,00 (12,51)	120/120 (100,0)	41,30 (12,48)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-108: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	482/483 (99,8)	41,00 (10,12)	479/479 (100,0)	40,50 (10,18)
Wo. 12	480/483 (99,4)	42,70 (9,96)	476/479 (99,4)	42,60 (9,90)
Wo. 36	351/483 (72,7)	42,40 (10,24)	356/479 (74,3)	42,30 (10,39)
Wo. 52	353/483 (73,1)	42,80 (10,19)	366/479 (76,4)	43,00 (10,14)
SF-36 RP				
Wo. 0	482/483 (99,8)	39,60 (9,59)	479/479 (100,0)	38,30 (9,69)
Wo. 12	480/483 (99,4)	41,30 (9,10)	476/479 (99,4)	41,40 (9,38)
Wo. 36	351/483 (72,7)	41,80 (9,55)	355/479 (74,1)	41,90 (9,64)
Wo. 52	353/483 (73,1)	42,20 (9,49)	366/479 (76,4)	41,80 (9,07)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 BP				
Wo. 0	483/483 (100,0)	48,80 (10,02)	479/479 (100,0)	48,40 (10,07)
Wo. 12	481/483 (99,6)	50,00 (9,93)	476/479 (99,4)	49,90 (9,69)
Wo. 36	352/483 (72,9)	49,50 (10,12)	356/479 (74,3)	49,30 (9,96)
Wo. 52	354/483 (73,3)	50,20 (10,44)	366/479 (76,4)	50,20 (9,47)
SF-36 GH				
Wo. 0	483/483 (100,0)	41,60 (8,65)	479/479 (100,0)	40,70 (9,02)
Wo. 12	481/483 (99,6)	42,70 (8,74)	476/479 (99,4)	42,30 (8,68)
Wo. 36	352/483 (72,9)	43,30 (9,17)	356/479 (74,3)	42,00 (8,50)
Wo. 52	354/483 (73,3)	42,20 (9,03)	366/479 (76,4)	42,10 (8,27)
SF-36 VT				
Wo. 0	483/483 (100,0)	48,70 (10,33)	479/479 (100,0)	47,90 (10,57)
Wo. 12	481/483 (99,6)	51,40 (9,37)	476/479 (99,4)	51,00 (9,54)
Wo. 36	352/483 (72,9)	51,40 (9,80)	356/479 (74,3)	51,20 (9,24)
Wo. 52	354/483 (73,3)	51,10 (9,84)	366/479 (76,4)	50,80 (8,95)
SF-36 SF				
Wo. 0	483/483 (100,0)	45,00 (9,57)	479/479 (100,0)	43,80 (10,67)
Wo. 12	481/483 (99,6)	46,20 (9,48)	476/479 (99,4)	46,60 (9,38)
Wo. 36	352/483 (72,9)	46,80 (9,43)	356/479 (74,3)	46,40 (9,33)
Wo. 52	354/483 (73,3)	47,00 (9,37)	366/479 (76,4)	47,10 (9,05)
SF-36 RE				
Wo. 0	482/483 (99,8)	40,80 (11,99)	479/479 (100,0)	40,10 (12,67)
Wo. 12	480/483 (99,4)	42,50 (11,35)	476/479 (99,4)	42,30 (11,62)
Wo. 36	351/483 (72,7)	43,00 (11,21)	355/479 (74,1)	42,50 (11,34)
Wo. 52	353/483 (73,1)	42,40 (11,64)	366/479 (76,4)	42,50 (11,18)
SF-36 MH				
Wo. 0	483/483 (100,0)	46,60 (10,31)	479/479 (100,0)	46,10 (10,55)
Wo. 12	481/483 (99,6)	48,40 (9,54)	476/479 (99,4)	48,50 (9,96)
Wo. 36	352/483 (72,9)	48,40 (10,13)	356/479 (74,3)	48,30 (9,39)
Wo. 52	354/483 (73,3)	48,00 (10,38)	366/479 (76,4)	48,30 (9,37)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	Roxadustat MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	ESA MW (SD)
SF-36 MCS				
Wo. 0	482/483 (99,8)	46,30 (10,39)	479/479 (100,0)	45,60 (10,88)
Wo. 12	480/483 (99,4)	48,10 (9,76)	476/479 (99,4)	48,10 (9,91)
Wo. 36	351/483 (72,7)	48,50 (9,97)	355/479 (74,1)	48,20 (9,67)
Wo. 52	353/483 (73,1)	47,90 (10,31)	366/479 (76,4)	48,00 (9,04)
SF-36 PCS				
Wo. 0	482/483 (99,8)	42,60 (8,30)	479/479 (100,0)	41,80 (8,16)
Wo. 12	480/483 (99,4)	43,90 (8,13)	476/479 (99,4)	43,80 (7,97)
Wo. 36	351/483 (72,7)	43,80 (8,34)	355/479 (74,1)	43,50 (8,44)
Wo. 52	353/483 (73,1)	44,30 (8,50)	366/479 (76,4)	44,10 (8,06)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-109: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat n/N[a] (%)	Roxadustat MW (SD)	ESA n/N[a] (%)	ESA MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	326/326 (100,0)	38,70 (11,29)	349/349 (100,0)	39,70 (11,32)
Wo. 12	323/326 (99,1)	38,60 (11,27)	346/349 (99,1)	39,70 (11,05)
Wo. 28	282/326 (86,5)	39,00 (11,68)	308/349 (88,3)	39,80 (11,10)
Wo. 52	241/326 (73,9)	37,60 (11,96)	283/349 (81,1)	39,20 (11,39)
SF-36 RP				
Wo. 0	326/326 (100,0)	41,10 (10,81)	349/349 (100,0)	41,20 (10,43)
Wo. 12	323/326 (99,1)	40,90 (10,27)	346/349 (99,1)	41,70 (10,34)
Wo. 28	282/326 (86,5)	41,20 (10,81)	308/349 (88,3)	41,80 (10,45)
Wo. 52	241/326 (73,9)	41,00 (10,78)	283/349 (81,1)	41,40 (10,50)
SF-36 BP				
Wo. 0	326/326 (100,0)	49,20 (9,92)	349/349 (100,0)	49,80 (9,75)
Wo. 12	323/326 (99,1)	47,80 (10,28)	346/349 (99,1)	48,70 (10,41)
Wo. 28	282/326 (86,5)	47,60 (10,71)	308/349 (88,3)	48,80 (10,56)
Wo. 52	240/326 (73,6)	47,50 (10,88)	283/349 (81,1)	48,90 (10,25)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 GH				
Wo. 0	326/326 (100,0)	45,20 (10,26)	349/349 (100,0)	45,10 (10,24)
Wo. 12	323/326 (99,1)	44,10 (10,27)	346/349 (99,1)	44,40 (10,28)
Wo. 28	282/326 (86,5)	43,70 (9,98)	308/349 (88,3)	44,40 (10,23)
Wo. 52	241/326 (73,9)	43,80 (9,74)	283/349 (81,1)	44,60 (10,53)
SF-36 VT				
Wo. 0	326/326 (100,0)	51,80 (10,15)	349/349 (100,0)	51,30 (9,89)
Wo. 12	323/326 (99,1)	50,80 (10,26)	346/349 (99,1)	51,70 (10,32)
Wo. 28	282/326 (86,5)	51,50 (10,07)	308/349 (88,3)	52,00 (10,60)
Wo. 52	241/326 (73,9)	51,10 (10,94)	283/349 (81,1)	51,30 (10,79)
SF-36 SF				
Wo. 0	326/326 (100,0)	46,60 (10,26)	349/349 (100,0)	47,10 (9,85)
Wo. 12	323/326 (99,1)	45,90 (10,08)	346/349 (99,1)	46,80 (9,95)
Wo. 28	282/326 (86,5)	46,00 (10,18)	308/349 (88,3)	46,80 (10,12)
Wo. 52	241/326 (73,9)	45,10 (10,41)	283/349 (81,1)	46,00 (10,26)
SF-36 RE				
Wo. 0	326/326 (100,0)	42,00 (12,64)	349/349 (100,0)	42,50 (12,78)
Wo. 12	323/326 (99,1)	40,80 (12,60)	346/349 (99,1)	42,30 (12,40)
Wo. 28	282/326 (86,5)	41,60 (13,13)	308/349 (88,3)	43,50 (12,58)
Wo. 52	240/326 (73,6)	41,40 (12,82)	283/349 (81,1)	41,60 (13,08)
SF-36 MH				
Wo. 0	326/326 (100,0)	51,20 (10,41)	349/349 (100,0)	51,80 (9,89)
Wo. 12	323/326 (99,1)	50,00 (10,52)	346/349 (99,1)	51,70 (9,50)
Wo. 28	282/326 (86,5)	51,00 (10,03)	308/349 (88,3)	52,10 (9,64)
Wo. 52	241/326 (73,9)	50,40 (10,38)	283/349 (81,1)	51,50 (10,21)
SF-36 MCS				
Wo. 0	326/326 (100,0)	50,50 (10,48)	349/349 (100,0)	50,70 (9,94)
Wo. 12	323/326 (99,1)	49,10 (10,20)	346/349 (99,1)	50,60 (9,80)
Wo. 28	282/326 (86,5)	50,10 (9,95)	308/349 (88,3)	51,40 (10,08)
Wo. 52	241/326 (73,9)	49,70 (10,72)	283/349 (81,1)	50,00 (10,58)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PCS				
Wo. 0	326/326 (100,0)	42,00 (8,99)	349/349 (100,0)	42,40 (9,07)
Wo. 12	323/326 (99,1)	41,60 (9,35)	346/349 (99,1)	42,10 (9,35)
Wo. 28	282/326 (86,5)	41,40 (9,66)	308/349 (88,3)	41,90 (9,54)
Wo. 52	241/326 (73,9)	40,90 (9,71)	283/349 (81,1)	42,10 (8,88)
a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-110: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	392/393 (99,7)	41,30 (10,35)	410/410 (100,0)	41,60 (9,87)
Wo. 8	387/393 (98,5)	41,90 (10,45)	405/410 (98,8)	41,30 (10,19)
Wo. 12	381/393 (96,9)	42,10 (10,42)	397/410 (96,8)	41,70 (10,26)
Wo. 28	351/393 (89,3)	41,90 (10,49)	385/410 (93,9)	41,60 (10,57)
Wo. 36	333/393 (84,7)	42,30 (10,84)	374/410 (91,2)	41,90 (10,50)
Wo. 52	312/393 (79,4)	41,90 (10,70)	357/410 (87,1)	41,80 (10,58)
SF-36 RP				
Wo. 0	391/393 (99,5)	41,10 (9,88)	410/410 (100,0)	40,40 (9,38)
Wo. 8	386/393 (98,2)	41,50 (9,55)	405/410 (98,8)	40,90 (9,60)
Wo. 12	380/393 (96,7)	42,30 (9,30)	396/410 (96,6)	40,90 (9,42)
Wo. 28	350/393 (89,1)	42,30 (9,53)	385/410 (93,9)	40,70 (9,36)
Wo. 36	332/393 (84,5)	42,40 (9,44)	374/410 (91,2)	41,60 (9,27)
Wo. 52	311/393 (79,1)	42,10 (9,36)	357/410 (87,1)	41,30 (9,40)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 BP				
Wo. 0	392/393 (99,7)	49,10 (11,01)	410/410 (100,0)	48,40 (10,52)
Wo. 8	387/393 (98,5)	49,50 (10,93)	405/410 (98,8)	48,50 (10,84)
Wo. 12	381/393 (96,9)	50,70 (10,41)	396/410 (96,6)	48,80 (11,02)
Wo. 28	351/393 (89,3)	49,60 (10,46)	385/410 (93,9)	49,10 (11,33)
Wo. 36	333/393 (84,7)	49,80 (10,39)	374/410 (91,2)	49,30 (10,92)
Wo. 52	312/393 (79,4)	49,00 (11,03)	357/410 (87,1)	49,60 (10,73)
SF-36 GH				
Wo. 0	393/393 (100,0)	41,30 (8,55)	410/410 (100,0)	39,70 (8,76)
Wo. 8	388/393 (98,7)	41,10 (8,48)	405/410 (98,8)	39,90 (8,42)
Wo. 12	382/393 (97,2)	41,50 (8,42)	397/410 (96,8)	40,00 (8,39)
Wo. 28	352/393 (89,6)	41,20 (8,28)	385/410 (93,9)	39,60 (7,99)
Wo. 36	334/393 (85,0)	41,10 (8,77)	374/410 (91,2)	39,70 (8,57)
Wo. 52	314/393 (79,9)	40,40 (8,72)	357/410 (87,1)	39,60 (8,16)
SF-36 VT				
Wo. 0	393/393 (100,0)	50,10 (9,94)	410/410 (100,0)	49,30 (9,99)
Wo. 8	388/393 (98,7)	50,80 (10,34)	405/410 (98,8)	49,90 (9,89)
Wo. 12	382/393 (97,2)	51,30 (10,09)	396/410 (96,6)	49,80 (10,19)
Wo. 28	352/393 (89,6)	51,60 (10,13)	385/410 (93,9)	49,60 (9,61)
Wo. 36	334/393 (85,0)	50,80 (10,19)	374/410 (91,2)	49,80 (10,14)
Wo. 52	313/393 (79,6)	50,60 (10,13)	357/410 (87,1)	49,80 (10,27)
SF-36 SF				
Wo. 0	393/393 (100,0)	45,40 (10,27)	410/410 (100,0)	45,40 (9,56)
Wo. 8	388/393 (98,7)	45,20 (10,03)	405/410 (98,8)	44,90 (10,11)
Wo. 12	382/393 (97,2)	46,00 (9,68)	396/410 (96,6)	45,00 (9,75)
Wo. 28	352/393 (89,6)	45,80 (10,07)	385/410 (93,9)	45,40 (9,53)
Wo. 36	334/393 (85,0)	45,90 (10,00)	374/410 (91,2)	45,00 (10,16)
Wo. 52	313/393 (79,6)	45,70 (9,75)	357/410 (87,1)	45,40 (9,86)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 RE				
Wo. 0	391/393 (99,5)	42,30 (11,59)	410/410 (100,0)	42,20 (11,79)
Wo. 8	386/393 (98,2)	42,10 (11,56)	405/410 (98,8)	41,60 (11,45)
Wo. 12	380/393 (96,7)	42,60 (11,27)	397/410 (96,8)	42,00 (11,35)
Wo. 28	350/393 (89,1)	42,30 (11,34)	385/410 (93,9)	41,10 (11,48)
Wo. 36	332/393 (84,5)	42,50 (11,30)	374/410 (91,2)	41,90 (11,36)
Wo. 52	311/393 (79,1)	42,30 (11,33)	357/410 (87,1)	41,70 (11,52)
SF-36 MH				
Wo. 0	393/393 (100,0)	48,30 (10,78)	409/410 (99,8)	47,60 (10,25)
Wo. 8	388/393 (98,7)	48,10 (10,92)	404/410 (98,5)	47,60 (10,29)
Wo. 12	382/393 (97,2)	48,70 (10,29)	395/410 (96,3)	47,40 (10,48)
Wo. 28	352/393 (89,6)	48,50 (10,20)	384/410 (93,7)	47,90 (10,06)
Wo. 36	334/393 (85,0)	48,20 (11,00)	373/410 (91,0)	47,70 (10,60)
Wo. 52	313/393 (79,6)	47,50 (10,36)	356/410 (86,8)	48,10 (10,39)
SF-36 MCS				
Wo. 0	391/393 (99,5)	47,90 (10,68)	409/410 (99,8)	47,50 (10,28)
Wo. 8	386/393 (98,2)	47,70 (10,63)	404/410 (98,5)	47,20 (10,44)
Wo. 12	380/393 (96,7)	48,20 (10,31)	395/410 (96,3)	47,20 (10,28)
Wo. 28	350/393 (89,1)	48,10 (10,56)	384/410 (93,7)	47,10 (9,90)
Wo. 36	332/393 (84,5)	47,80 (10,83)	373/410 (91,0)	47,10 (10,60)
Wo. 52	310/393 (78,9)	47,40 (10,45)	356/410 (86,8)	47,40 (10,21)
SF-36 PCS				
Wo. 0	391/393 (99,5)	42,60 (8,64)	410/410 (100,0)	42,00 (8,03)
Wo. 8	386/393 (98,2)	43,20 (8,52)	405/410 (98,8)	42,30 (8,33)
Wo. 12	380/393 (96,7)	43,80 (8,18)	396/410 (96,6)	42,60 (8,21)
Wo. 28	350/393 (89,1)	43,50 (8,21)	385/410 (93,9)	42,50 (8,53)
Wo. 36	332/393 (84,5)	43,60 (8,68)	374/410 (91,2)	42,90 (8,13)
Wo. 52	310/393 (78,9)	43,10 (8,70)	357/410 (87,1)	42,80 (8,15)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-111: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	**Roxadustat**		**ESA**	
	n/N[a] (%)	**MW (SD)**	**n/N[a] (%)**	**MW (SD)**
SF-36 PF				
Wo. 0	135/135 (100,0)	43,10 (12,61)	142/142 (100,0)	42,80 (13,04)
Wo. 12	134/135 (99,3)	40,70 (15,29)	142/142 (100,0)	41,10 (15,29)
Wo. 24	118/135 (87,4)	41,00 (15,04)	131/142 (92,3)	41,70 (15,14)
SF-36 RP				
Wo. 0	135/135 (100,0)	46,80 (10,71)	142/142 (100,0)	47,60 (10,40)
Wo. 12	134/135 (99,3)	45,60 (12,12)	142/142 (100,0)	46,10 (11,61)
Wo. 24	118/135 (87,4)	42,90 (12,46)	131/142 (92,3)	44,90 (12,40)
SF-36 BP				
Wo. 0	135/135 (100,0)	50,30 (9,76)	142/142 (100,0)	50,20 (9,56)
Wo. 12	134/135 (99,3)	51,10 (9,61)	142/142 (100,0)	50,00 (10,57)
Wo. 24	118/135 (87,4)	50,00 (10,20)	131/142 (92,3)	48,40 (11,03)
SF-36 GH				
Wo. 0	135/135 (100,0)	46,40 (9,03)	142/142 (100,0)	45,60 (9,69)
Wo. 12	134/135 (99,3)	46,20 (9,48)	142/142 (100,0)	45,60 (9,75)
Wo. 24	118/135 (87,4)	46,30 (10,69)	131/142 (92,3)	45,40 (10,37)
SF-36 VT				
Wo. 0	135/135 (100,0)	51,60 (9,45)	142/142 (100,0)	50,90 (10,48)
Wo. 12	134/135 (99,3)	50,90 (10,13)	142/142 (100,0)	51,00 (10,64)
Wo. 24	118/135 (87,4)	50,80 (10,11)	131/142 (92,3)	51,60 (10,22)
SF-36 SF				
Wo. 0	135/135 (100,0)	48,90 (9,28)	142/142 (100,0)	49,90 (10,04)
Wo. 12	134/135 (99,3)	49,00 (10,95)	142/142 (100,0)	49,10 (9,99)
Wo. 24	118/135 (87,4)	48,30 (10,71)	131/142 (92,3)	50,00 (10,18)
SF-36 RE				
Wo. 0	135/135 (100,0)	48,40 (9,79)	142/142 (100,0)	49,90 (9,49)
Wo. 12	134/135 (99,3)	48,30 (11,25)	142/142 (100,0)	48,30 (11,74)
Wo. 24	118/135 (87,4)	46,60 (11,78)	131/142 (92,3)	48,50 (10,86)
SF-36 MH				
Wo. 0	135/135 (100,0)	53,70 (9,19)	142/142 (100,0)	53,40 (9,23)
Wo. 12	134/135 (99,3)	52,90 (10,23)	142/142 (100,0)	52,70 (9,23)
Wo. 24	118/135 (87,4)	53,10 (9,57)	131/142 (92,3)	53,00 (9,19)

Studie 1517-CL-0307 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 MCS				
Wo. 0	135/135 (100,0)	53,40 (8,85)	142/142 (100,0)	52,70 (9,34)
Wo. 12	134/135 (99,3)	53,50 (9,56)	142/142 (100,0)	53,10 (8,90)
Wo. 24	118/135 (87,4)	53,90 (9,03)	131/142 (92,3)	53,50 (8,83)
SF-36 PCS				
Wo. 0	135/135 (100,0)	43,80 (11,00)	142/142 (100,0)	44,80 (11,71)
Wo. 12	134/135 (99,3)	42,50 (13,05)	142/142 (100,0)	42,80 (12,98)
Wo. 24	118/135 (87,4)	40,50 (12,35)	131/142 (92,3)	42,20 (13,13)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-112: Ergebnisse für „Mittlerer SF-36 zu einzelnen Erhebungszeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PF				
Wo. 0	70/70 (100,0)	41,60 (15,00)	29/29 (100,0)	40,30 (14,27)
Wo. 6	70/70 (100,0)	41,10 (15,31)	28/29 (96,6)	43,10 (14,40)
Wo. 12	69/70 (98,6)	43,00 (13,83)	29/29 (100,0)	41,50 (15,18)
Wo. 24	56/70 (80,0)	43,60 (13,67)	24/29 (82,8)	38,30 (15,64)
SF-36 RP				
Wo. 0	70/70 (100,0)	43,10 (14,59)	29/29 (100,0)	43,00 (13,05)
Wo. 6	70/70 (100,0)	44,80 (13,19)	28/29 (96,6)	44,60 (12,57)
Wo. 12	69/70 (98,6)	44,70 (11,96)	29/29 (100,0)	44,70 (12,15)
Wo. 24	56/70 (80,0)	46,60 (10,18)	24/29 (82,8)	42,40 (13,44)
SF-36 BP				
Wo. 0	70/70 (100,0)	51,20 (10,39)	29/29 (100,0)	50,10 (12,92)
Wo. 6	70/70 (100,0)	49,90 (10,28)	28/29 (96,6)	52,50 (11,70)
Wo. 12	69/70 (98,6)	49,80 (10,91)	29/29 (100,0)	50,20 (12,32)
Wo. 24	56/70 (80,0)	49,90 (11,31)	24/29 (82,8)	48,50 (13,73)

Studie 1517-CL-0304 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 GH				
Wo. 0	70/70 (100,0)	43,80 (9,43)	29/29 (100,0)	44,80 (9,20)
Wo. 6	70/70 (100,0)	43,80 (8,93)	28/29 (96,6)	46,40 (10,49)
Wo. 12	69/70 (98,6)	43,50 (8,37)	29/29 (100,0)	45,90 (11,23)
Wo. 24	56/70 (80,0)	42,80 (8,03)	24/29 (82,8)	45,10 (11,95)
SF-36 VT				
Wo. 0	70/70 (100,0)	50,30 (10,06)	29/29 (100,0)	51,20 (10,70)
Wo. 6	70/70 (100,0)	49,10 (10,91)	28/29 (96,6)	50,60 (11,52)
Wo. 12	69/70 (98,6)	49,70 (11,33)	29/29 (100,0)	51,20 (11,69)
Wo. 24	56/70 (80,0)	50,30 (9,20)	24/29 (82,8)	48,20 (11,48)
SF-36 SF				
Wo. 0	70/70 (100,0)	47,40 (11,49)	29/29 (100,0)	47,50 (12,72)
Wo. 6	70/70 (100,0)	48,70 (11,41)	28/29 (96,6)	47,10 (12,46)
Wo. 12	69/70 (98,6)	47,80 (11,87)	29/29 (100,0)	49,00 (10,84)
Wo. 24	56/70 (80,0)	48,60 (10,27)	24/29 (82,8)	43,10 (14,67)
SF-36 RE				
Wo. 0	70/70 (100,0)	47,90 (12,25)	29/29 (100,0)	49,50 (10,35)
Wo. 6	70/70 (100,0)	49,60 (10,43)	28/29 (96,6)	50,10 (10,35)
Wo. 12	69/70 (98,6)	48,20 (10,23)	29/29 (100,0)	49,90 (10,65)
Wo. 24	56/70 (80,0)	50,10 (8,91)	24/29 (82,8)	45,80 (12,28)
SF-36 MH				
Wo. 0	70/70 (100,0)	52,20 (8,23)	29/29 (100,0)	55,60 (7,84)
Wo. 6	70/70 (100,0)	51,30 (8,28)	28/29 (96,6)	54,30 (8,13)
Wo. 12	69/70 (98,6)	51,40 (9,11)	29/29 (100,0)	54,00 (8,71)
Wo. 24	56/70 (80,0)	52,50 (8,56)	24/29 (82,8)	49,50 (13,41)
SF-36 MCS				
Wo. 0	70/70 (100,0)	52,50 (7,39)	29/29 (100,0)	54,70 (8,27)
Wo. 6	70/70 (100,0)	51,20 (8,76)	28/29 (96,6)	53,60 (9,00)
Wo. 12	69/70 (98,6)	51,10 (9,79)	29/29 (100,0)	53,90 (9,02)
Wo. 24	56/70 (80,0)	51,30 (8,35)	24/29 (82,8)	50,60 (9,49)

Studie 1517-CL-0304 Zeitpunkt	Roxadustat		ESA	
	n/N[a] (%)	MW (SD)	n/N[a] (%)	MW (SD)
SF-36 PCS				
Wo. 0	70/70 (100,0)	41,70 (14,12)	29/29 (100,0)	40,50 (11,54)
Wo. 6	70/70 (100,0)	43,30 (12,87)	28/29 (96,6)	43,40 (10,03)
Wo. 12	69/70 (98,6)	43,40 (11,97)	29/29 (100,0)	42,50 (12,31)
Wo. 24	56/70 (80,0)	44,90 (10,79)	24/29 (82,8)	39,70 (12,96)

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen.

Es lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

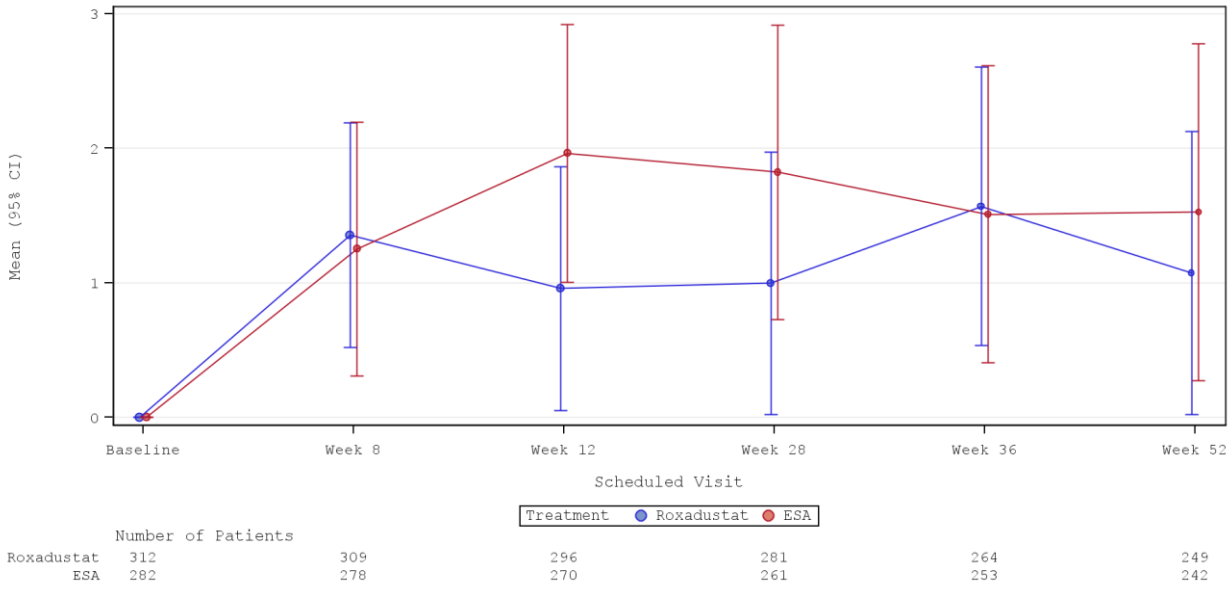


Abbildung Anhang 4G-80: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

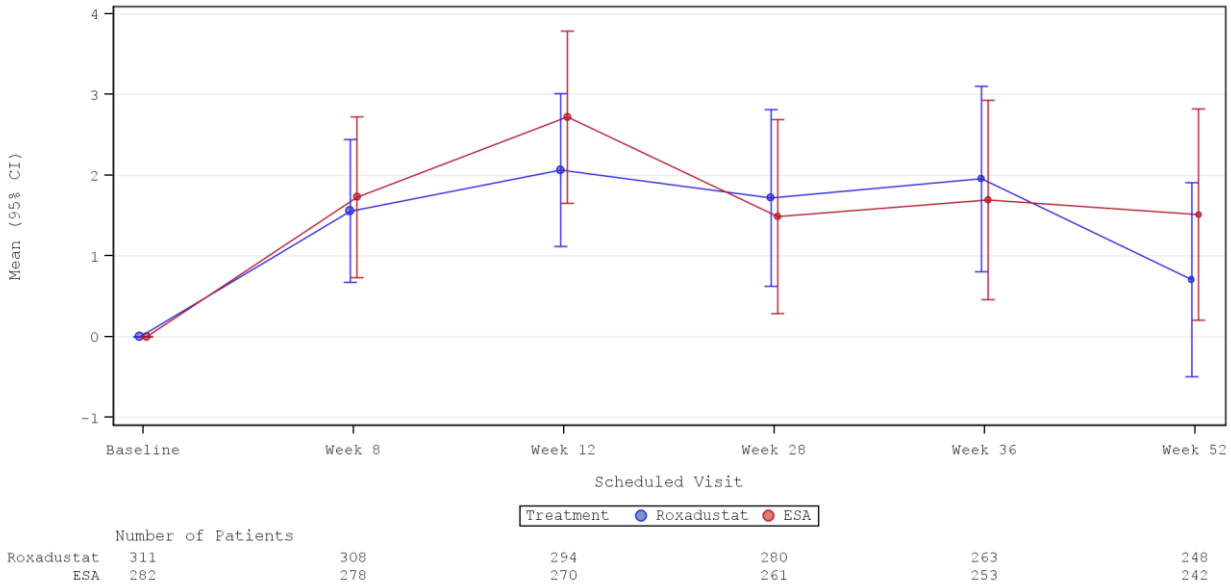


Abbildung Anhang 4G-81: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

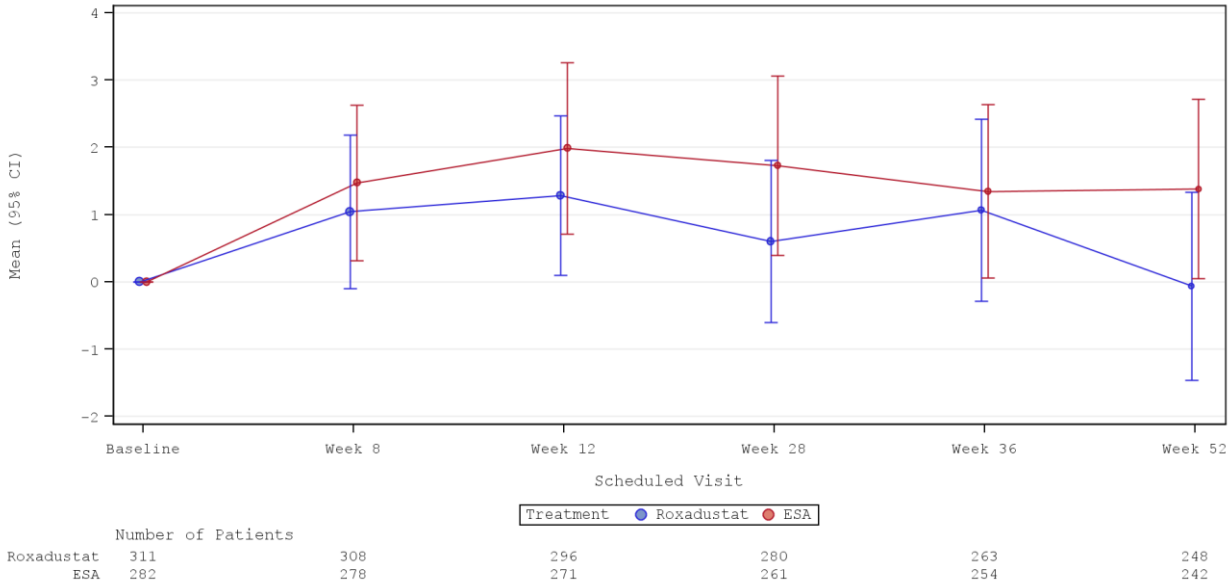


Abbildung Anhang 4G-82: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

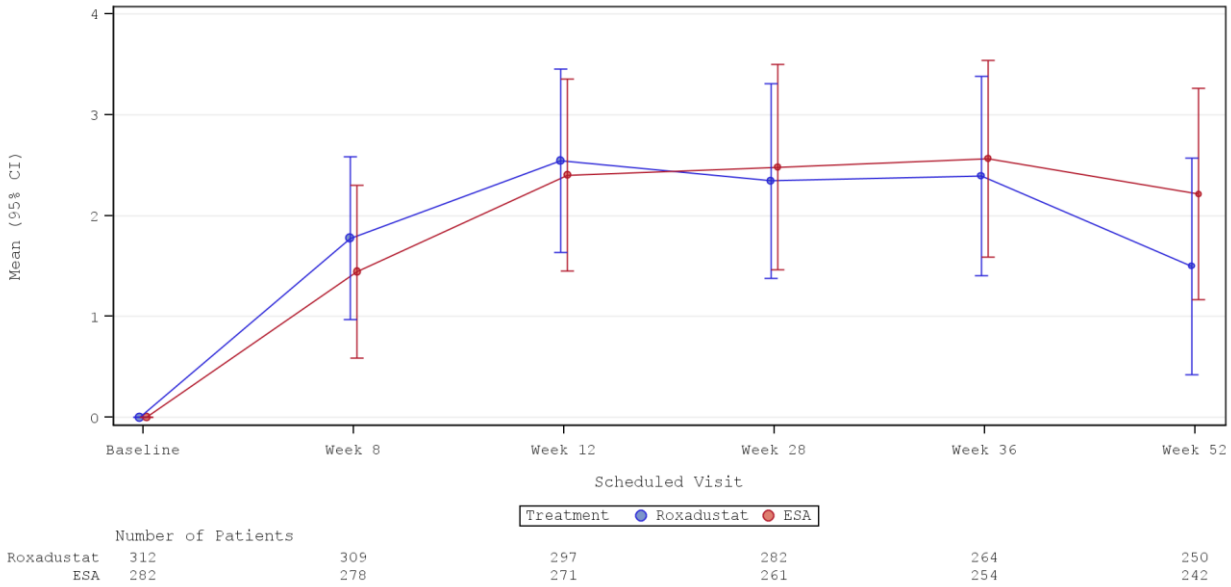


Abbildung Anhang 4G-83: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

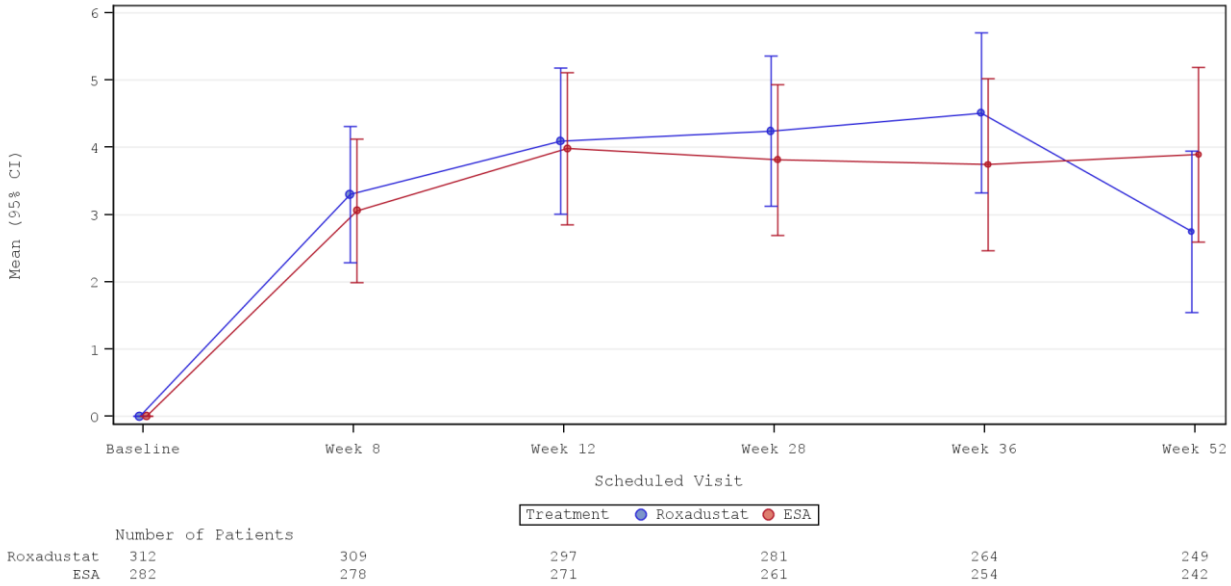


Abbildung Anhang 4G-84: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

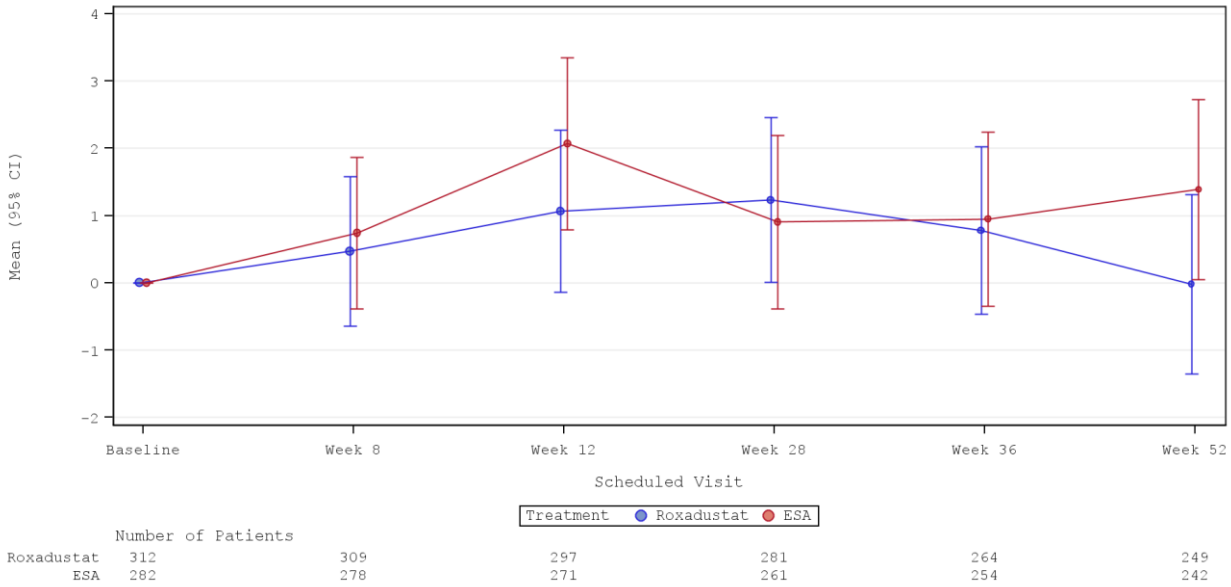


Abbildung Anhang 4G-85: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

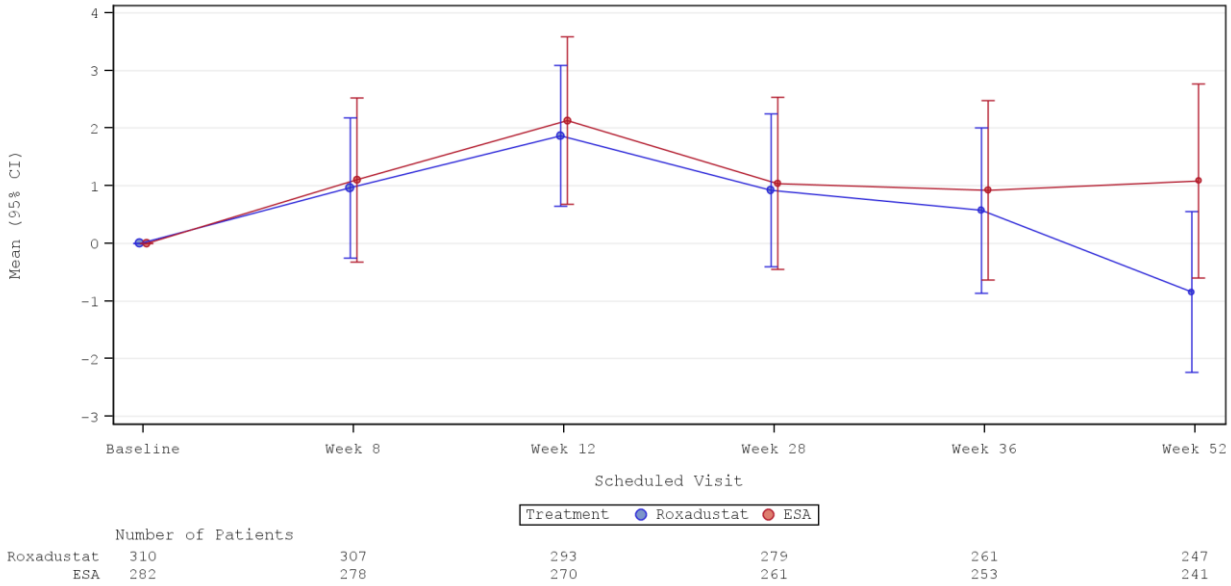


Abbildung Anhang 4G-86: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

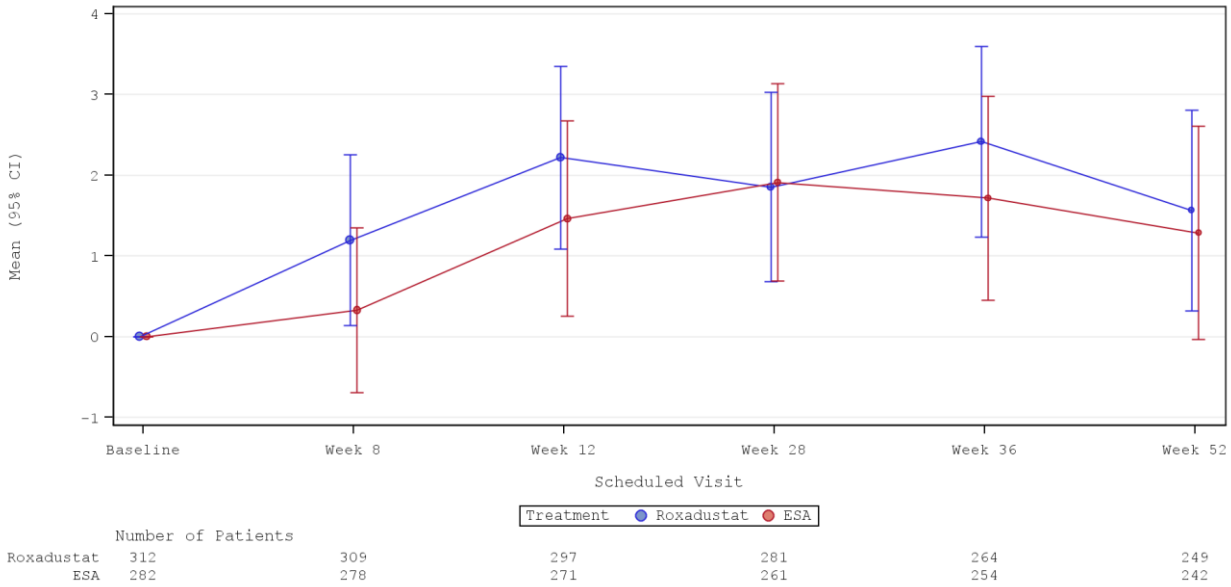


Abbildung Anhang 4G-87: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

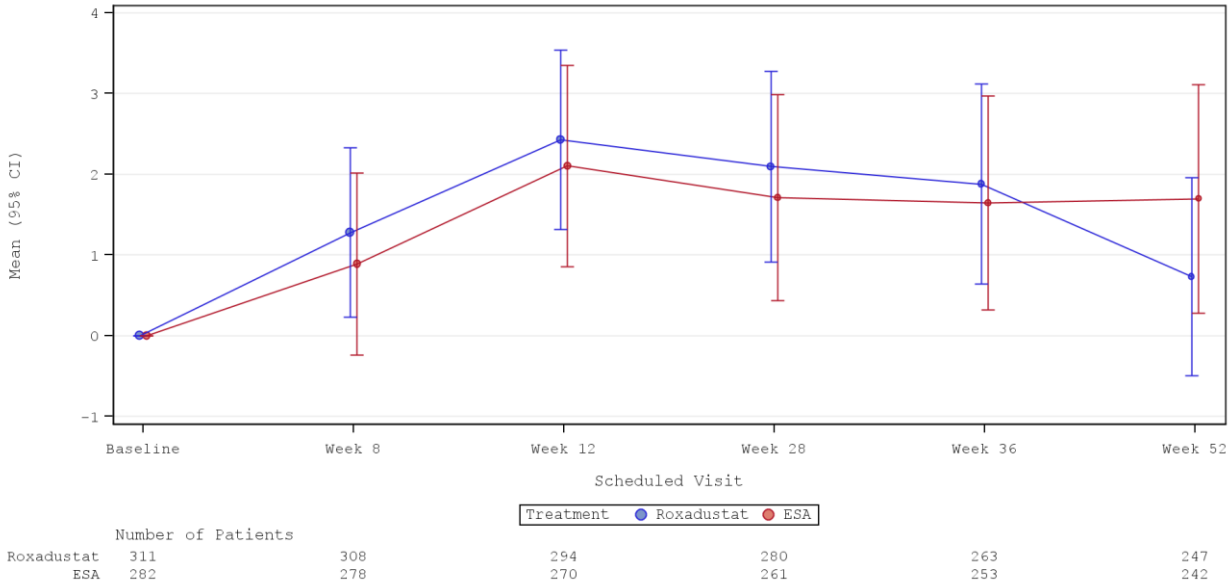


Abbildung Anhang 4G-88: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

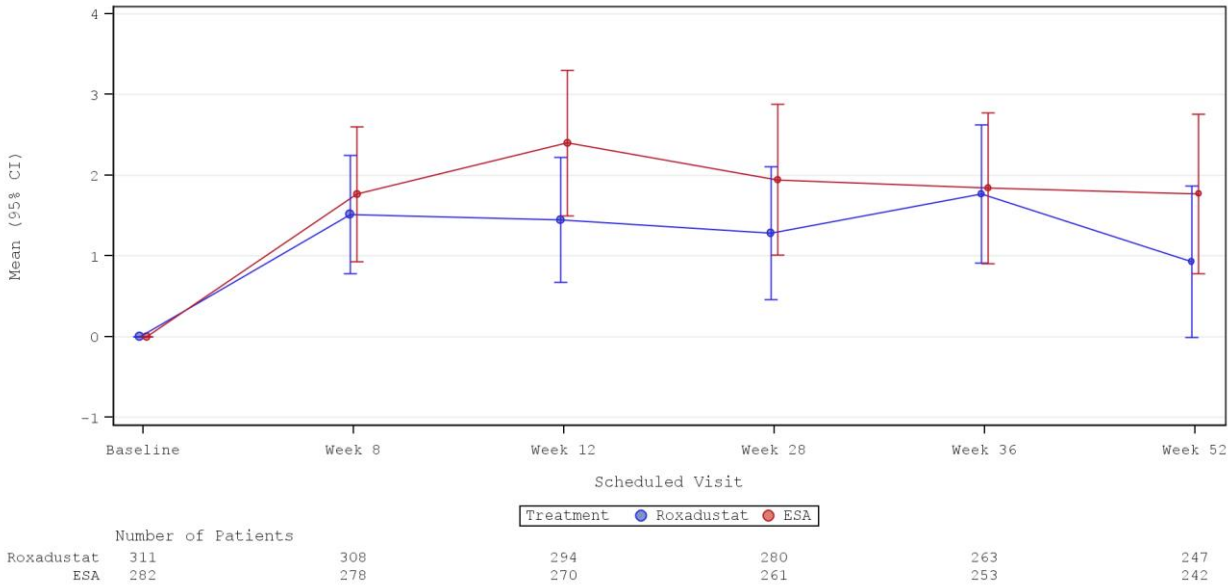


Abbildung Anhang 4G-89: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

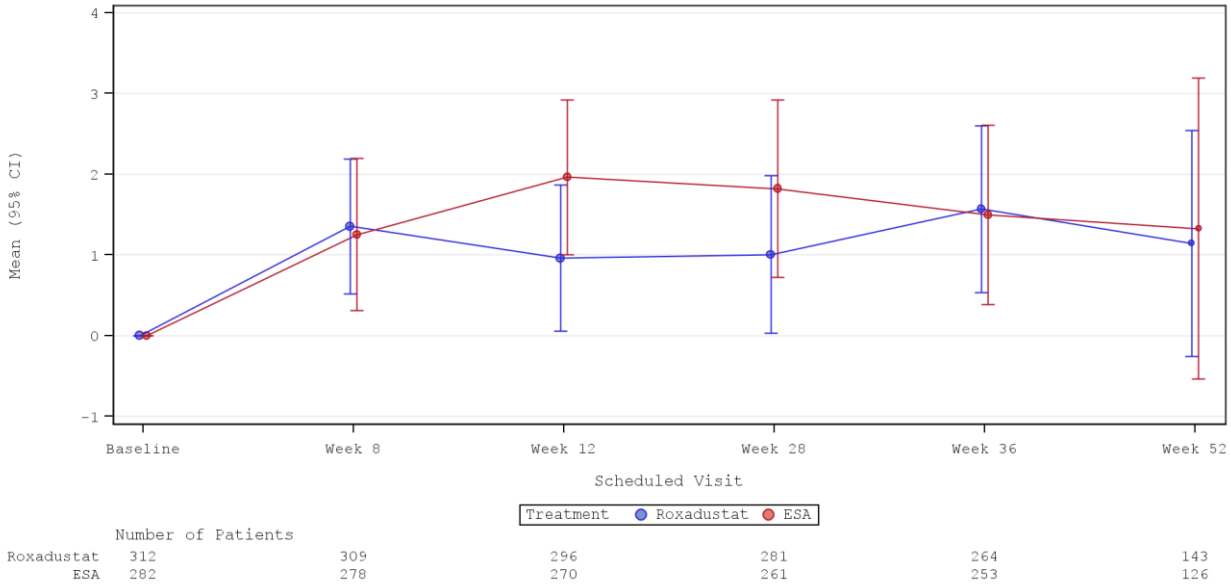


Abbildung Anhang 4G-90: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

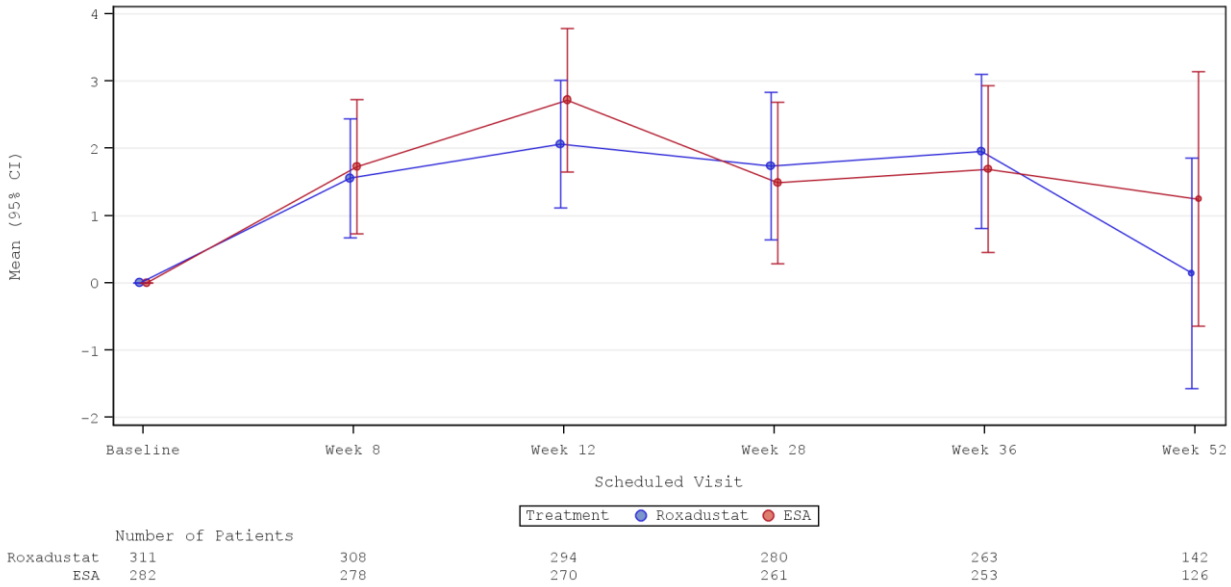


Abbildung Anhang 4G-91: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

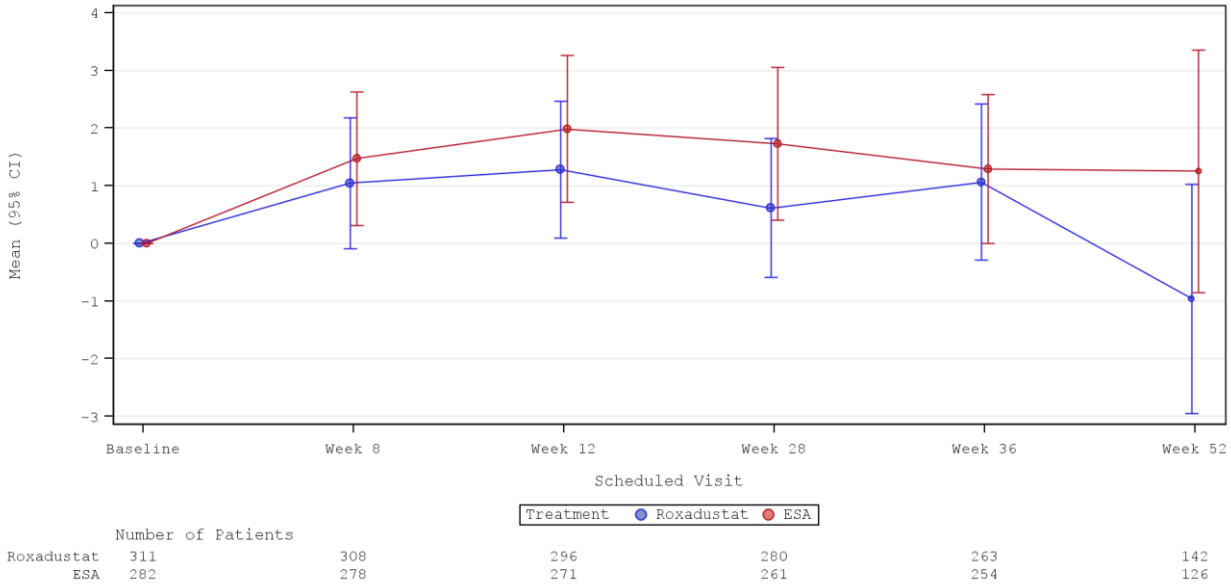


Abbildung Anhang 4G-92: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

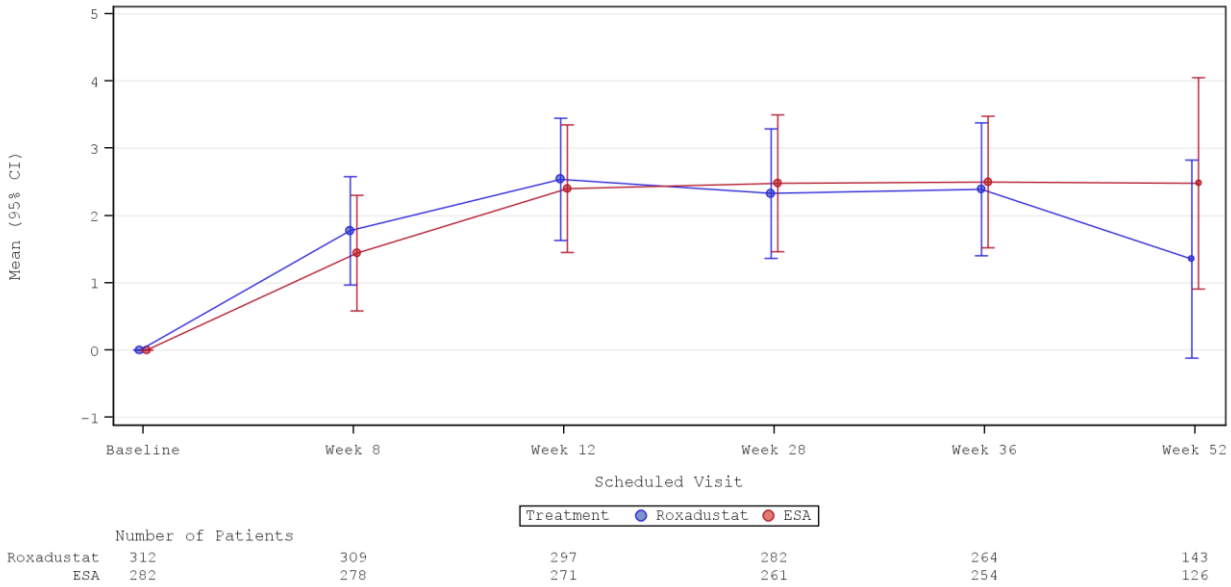


Abbildung Anhang 4G-93: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

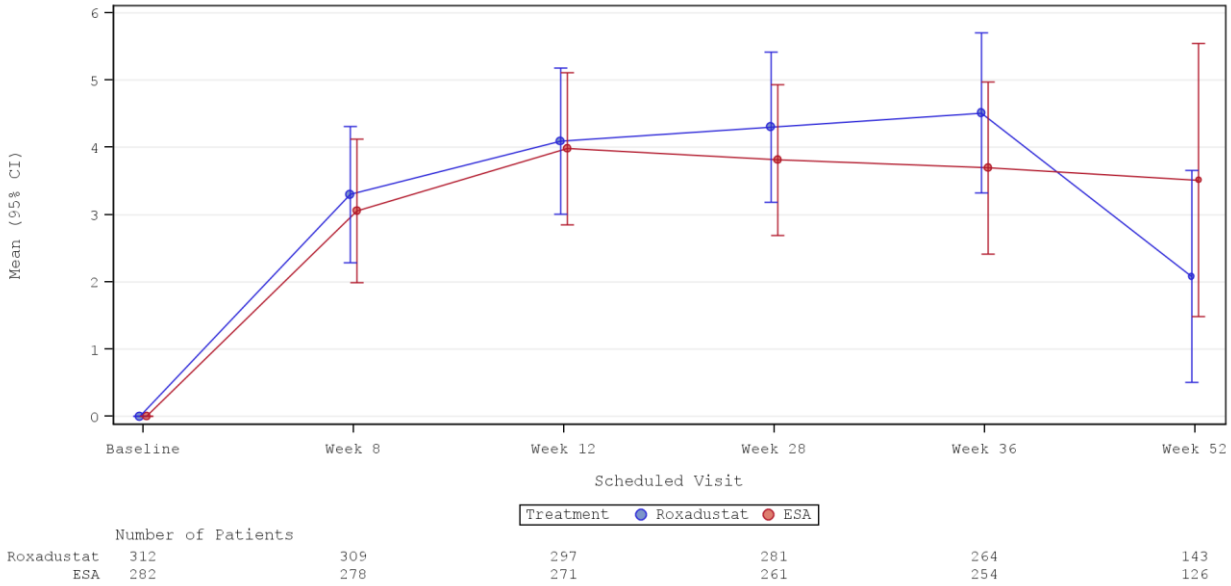


Abbildung Anhang 4G-94: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

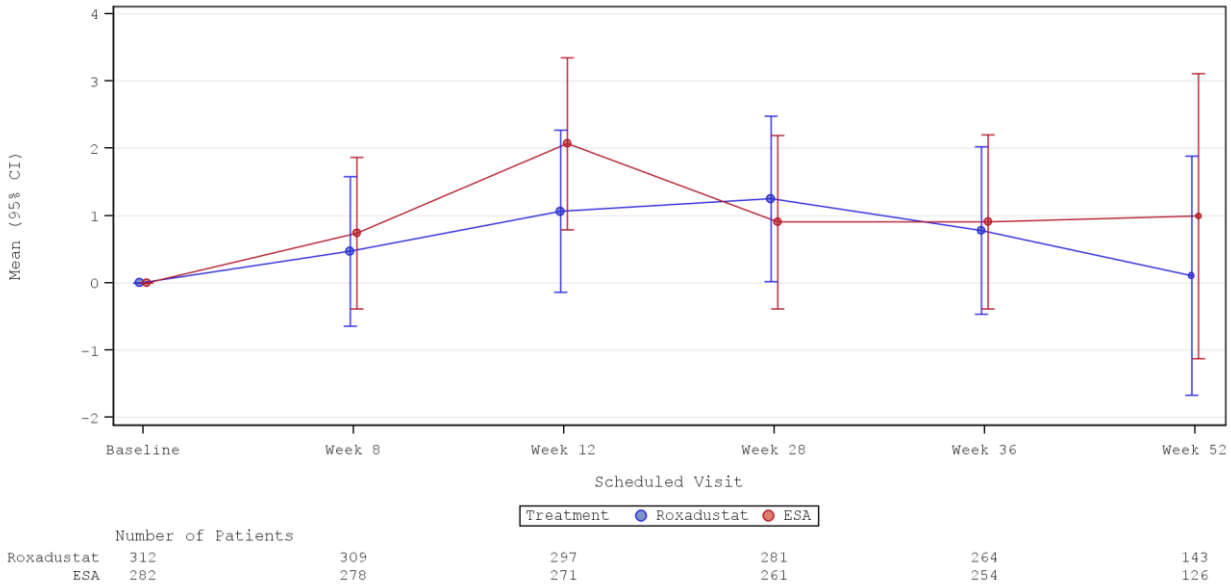


Abbildung Anhang 4G-95: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

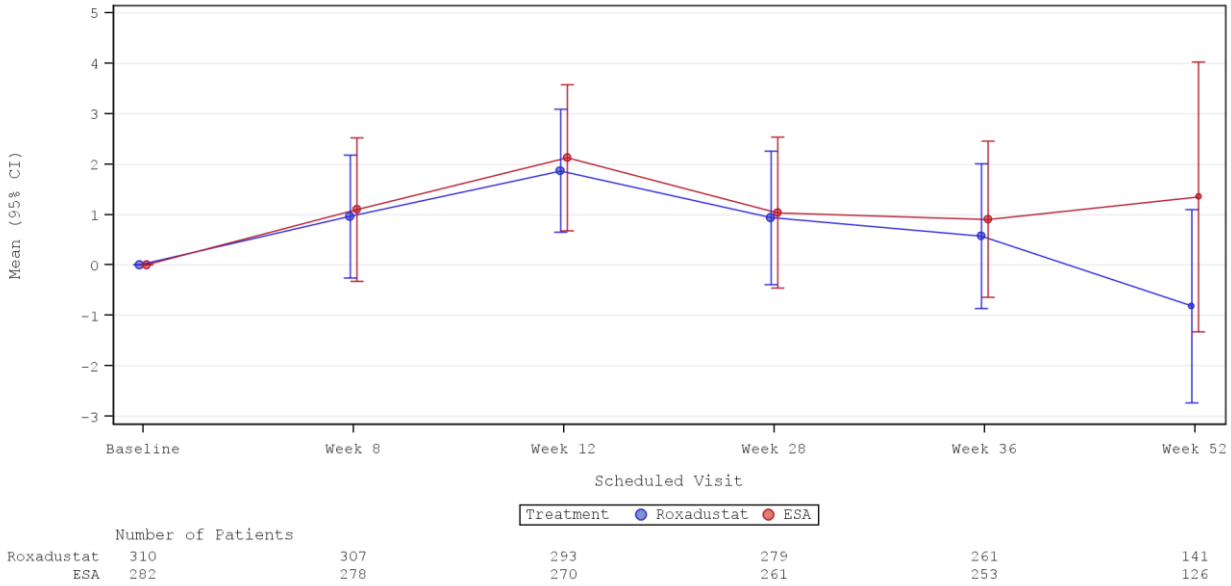


Abbildung Anhang 4G-96: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

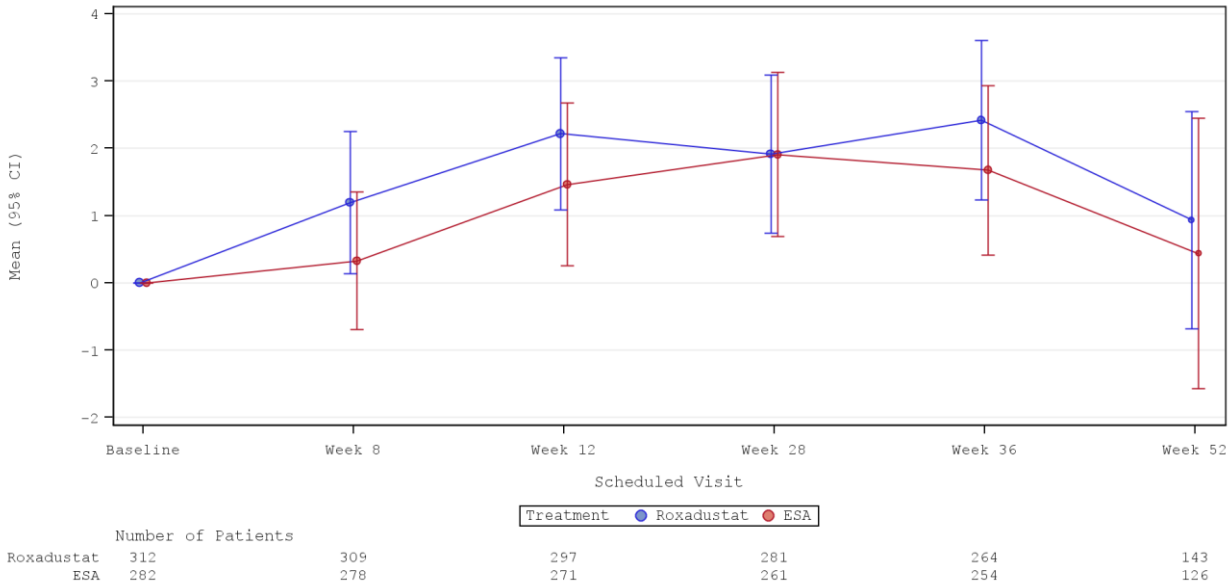


Abbildung Anhang 4G-97: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

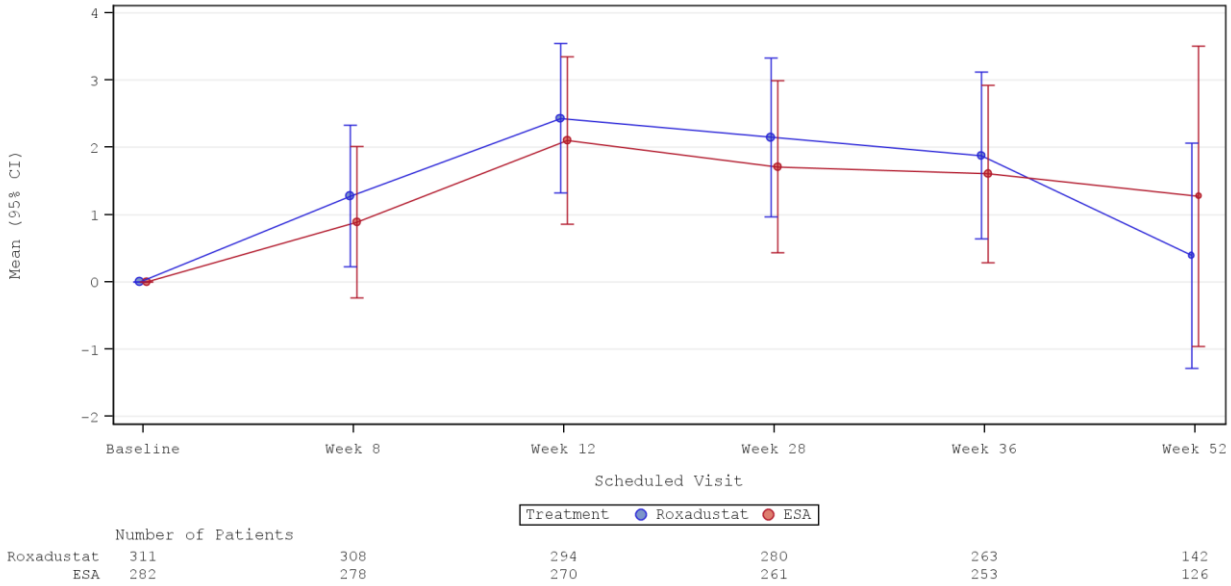


Abbildung Anhang 4G-98: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

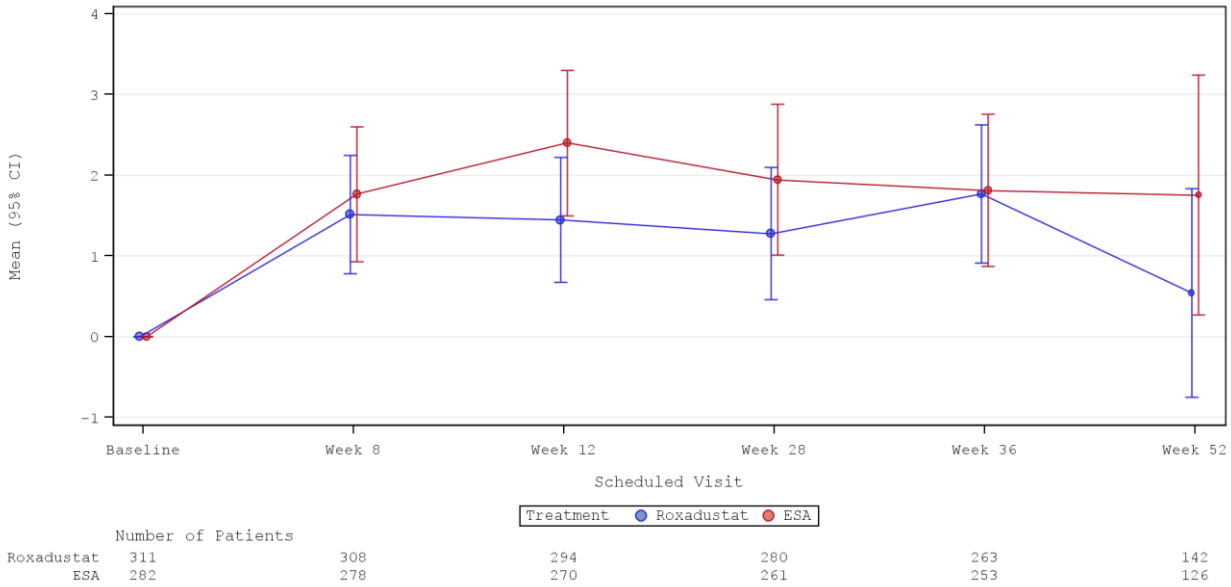


Abbildung Anhang 4G-99: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

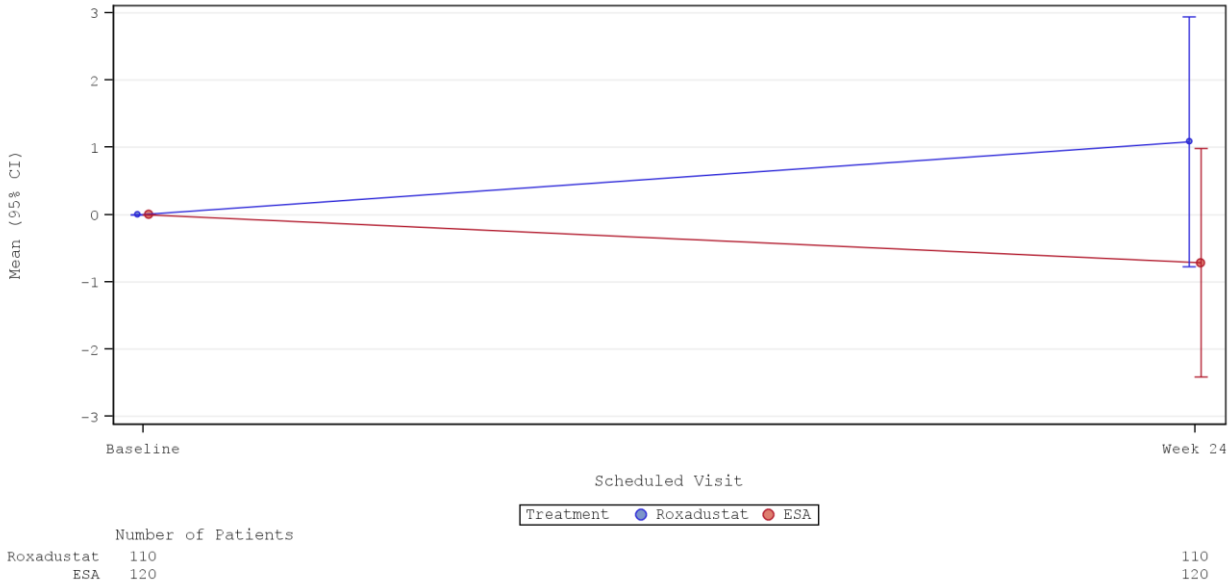


Abbildung Anhang 4G-100: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

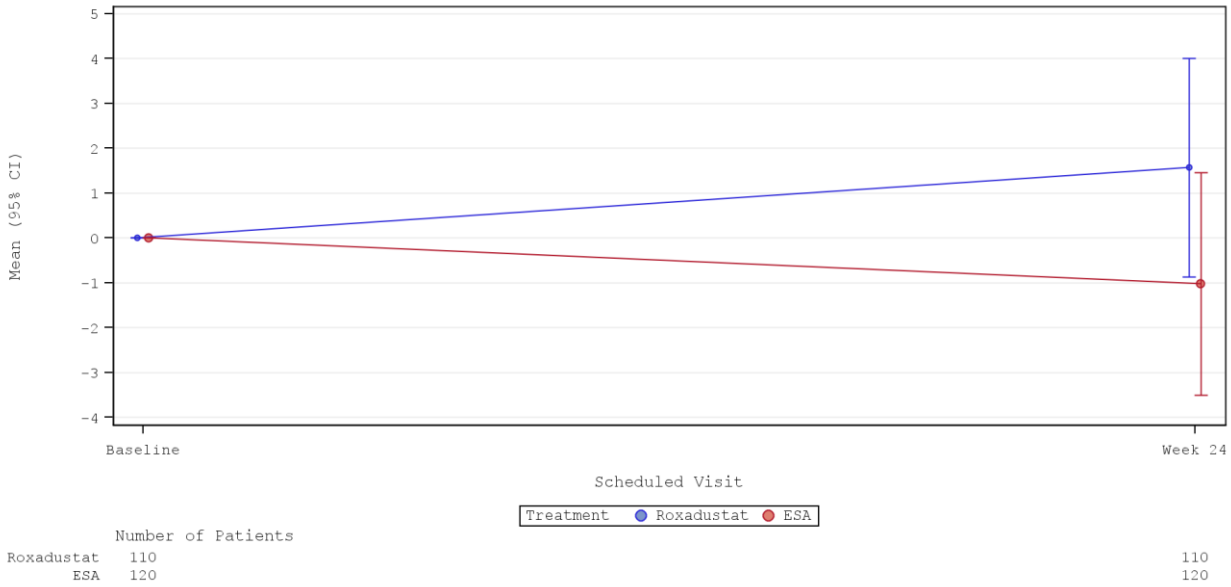


Abbildung Anhang 4G-101: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

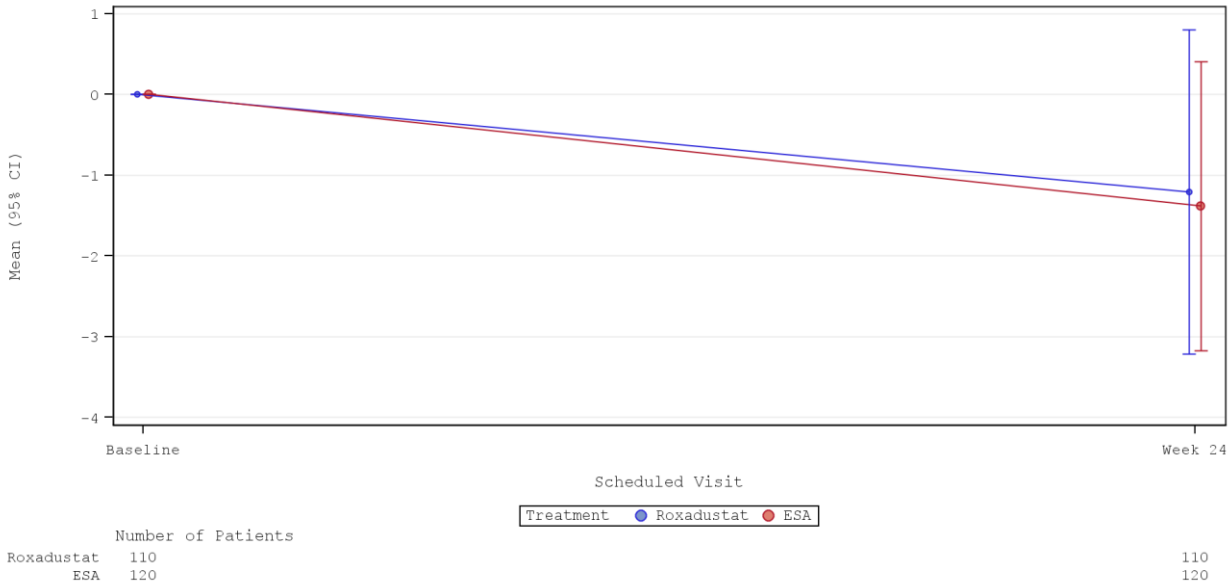


Abbildung Anhang 4G-102: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

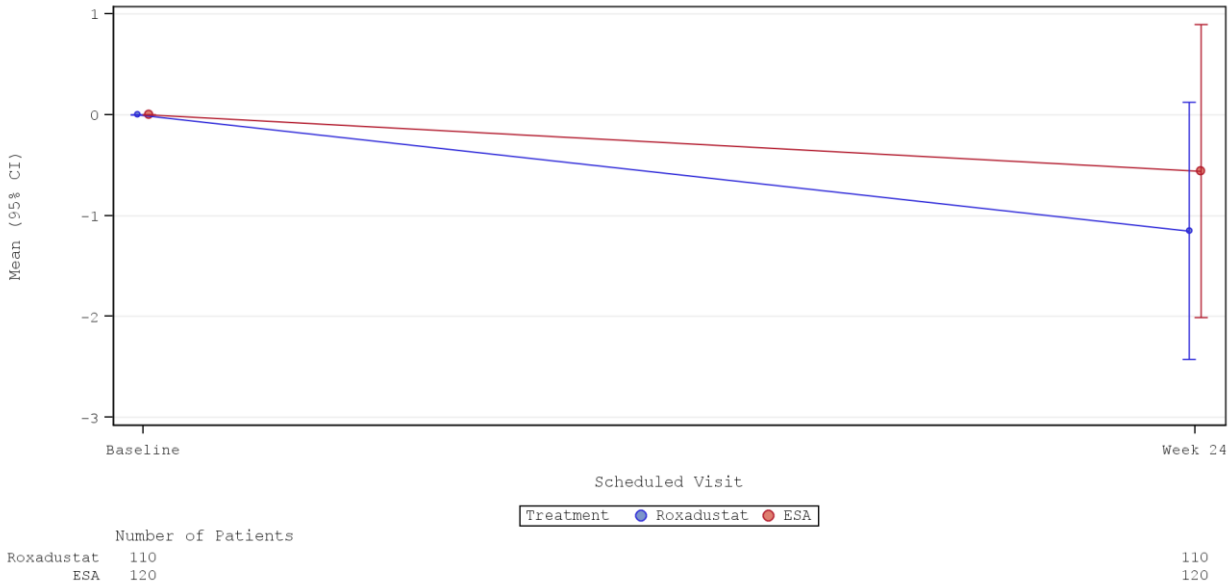


Abbildung Anhang 4G-103: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

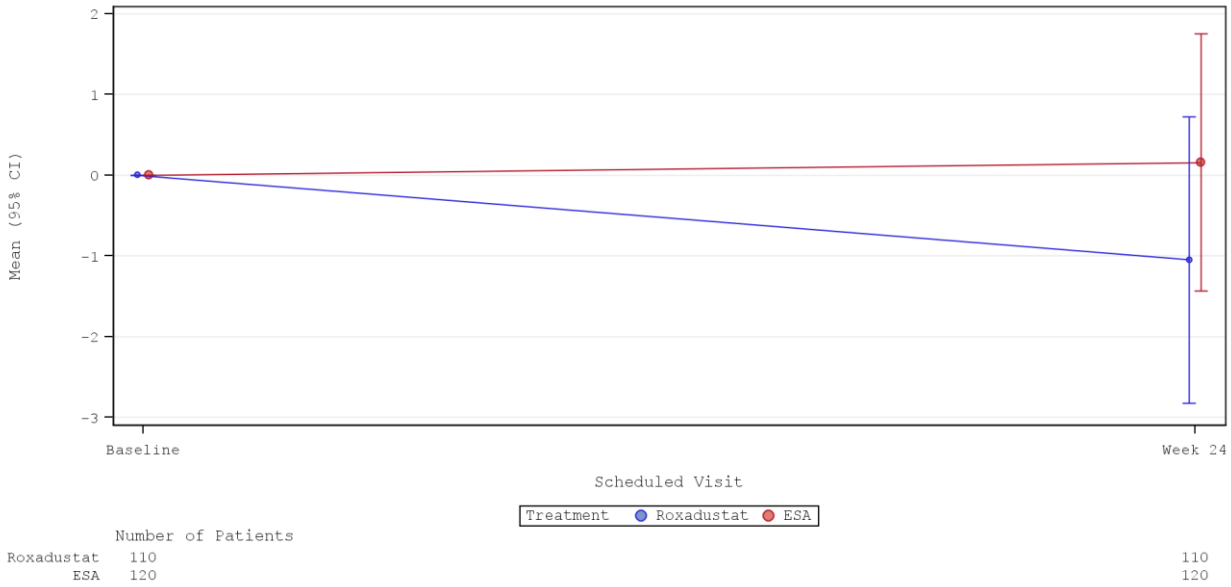


Abbildung Anhang 4G-104: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

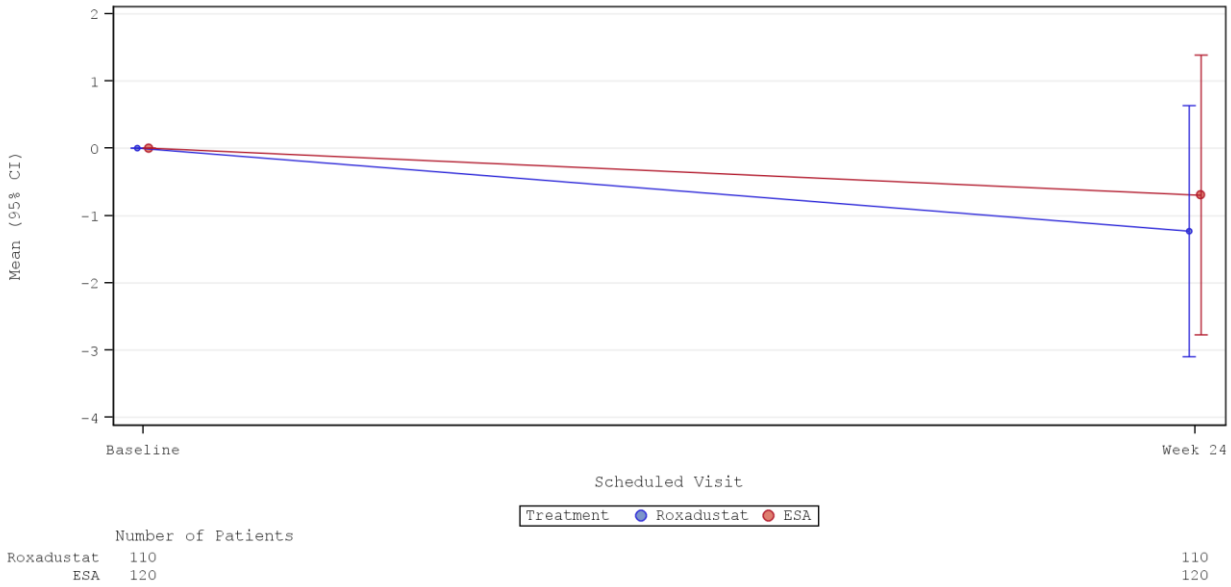


Abbildung Anhang 4G-105: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

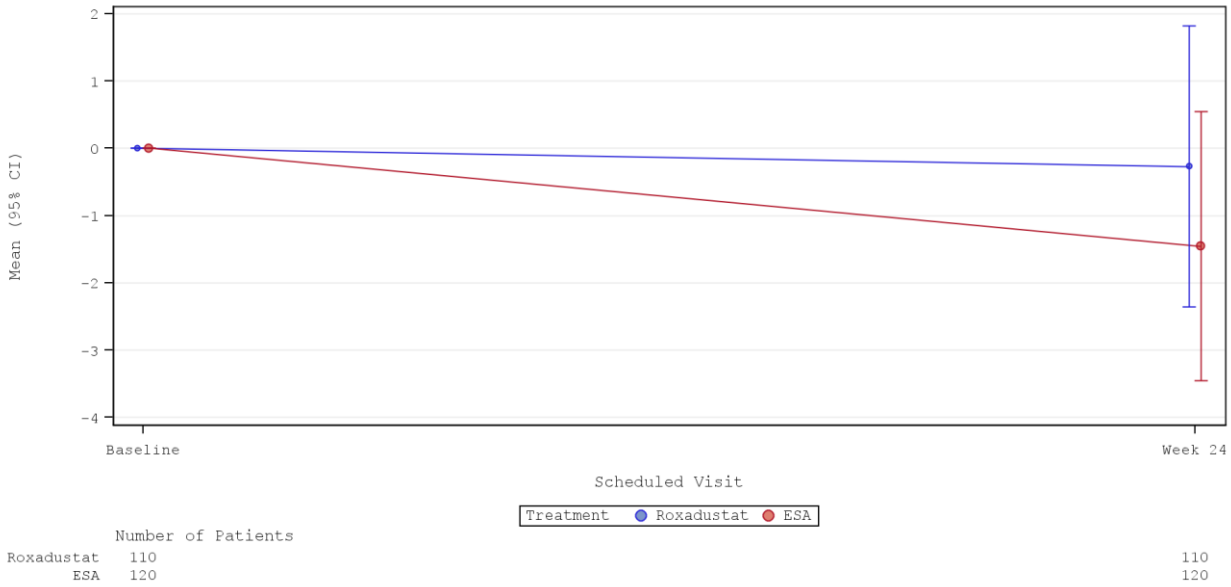


Abbildung Anhang 4G-106: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

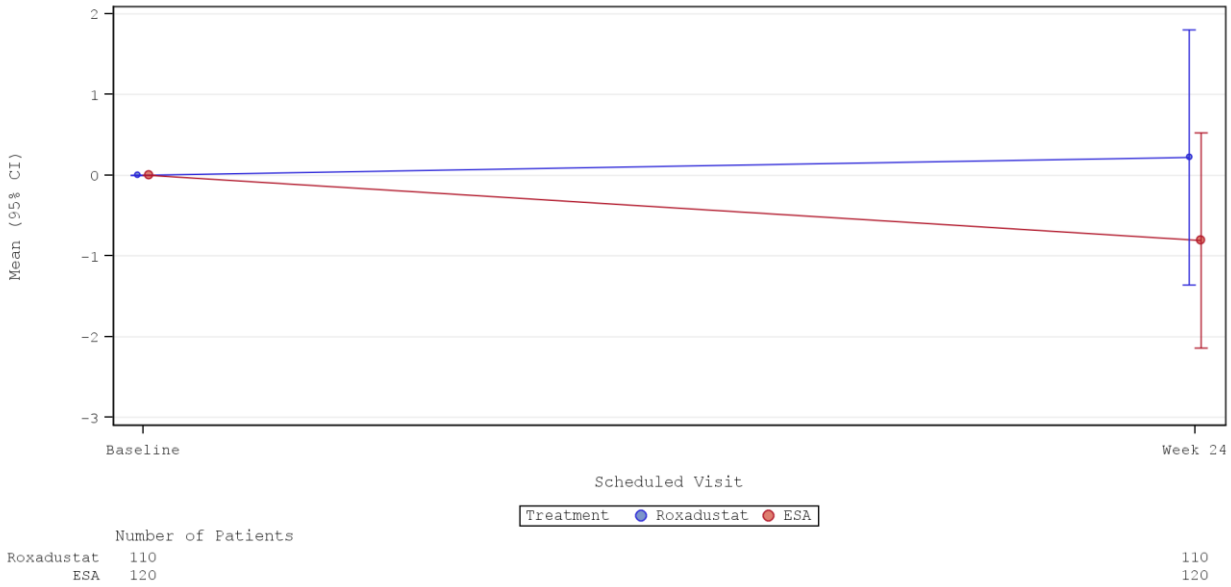


Abbildung Anhang 4G-107: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

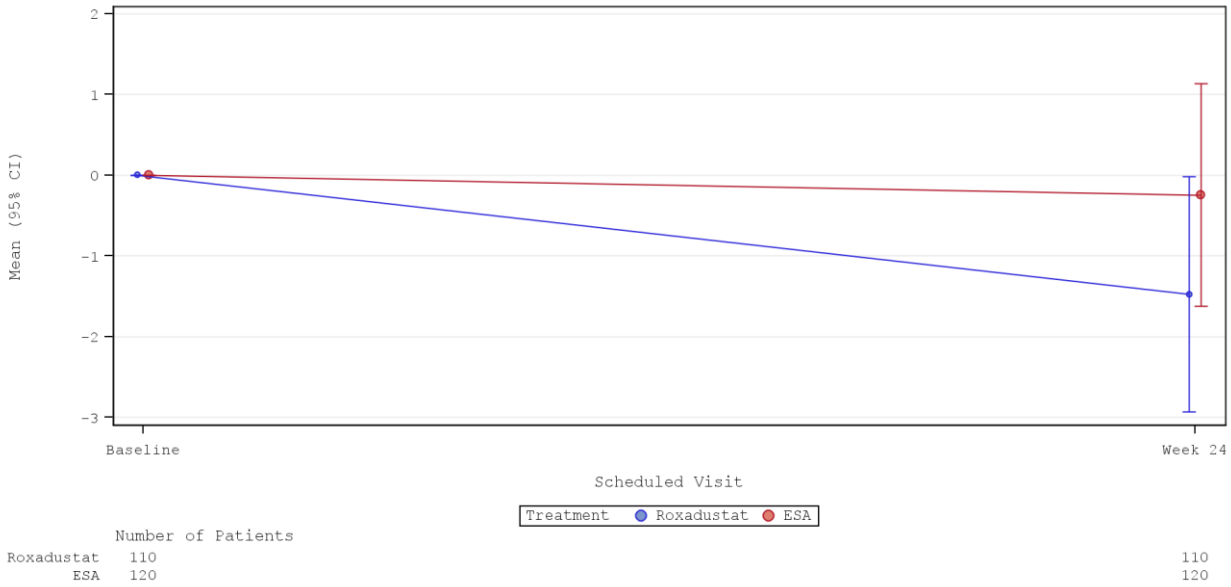


Abbildung Anhang 4G-108: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

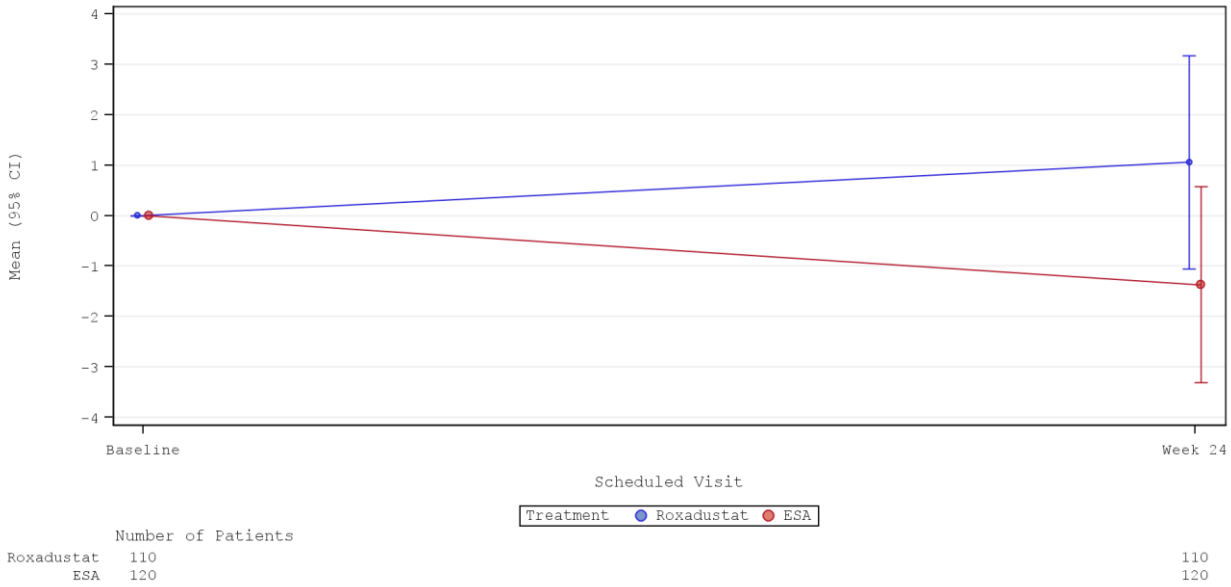


Abbildung Anhang 4G-109: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0310

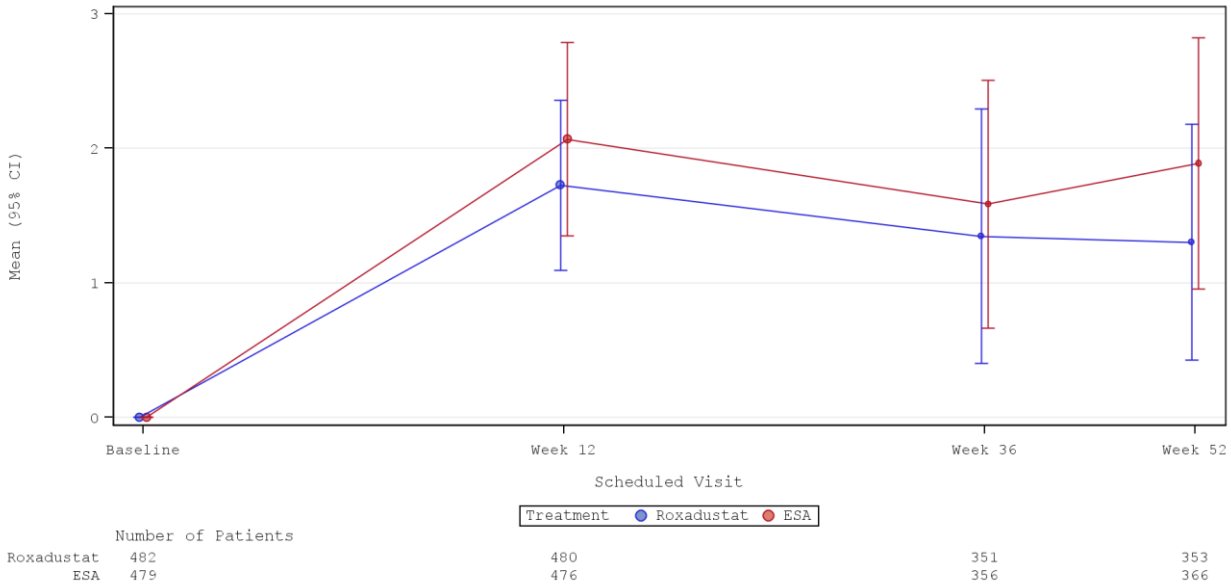


Abbildung Anhang 4G-110: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

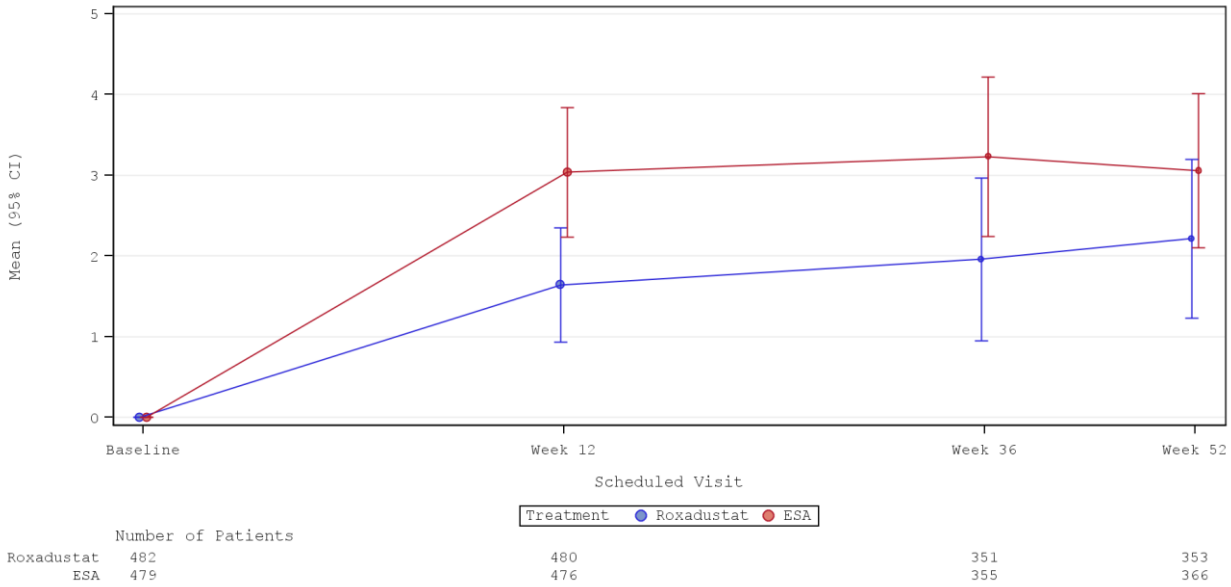


Abbildung Anhang 4G-111: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

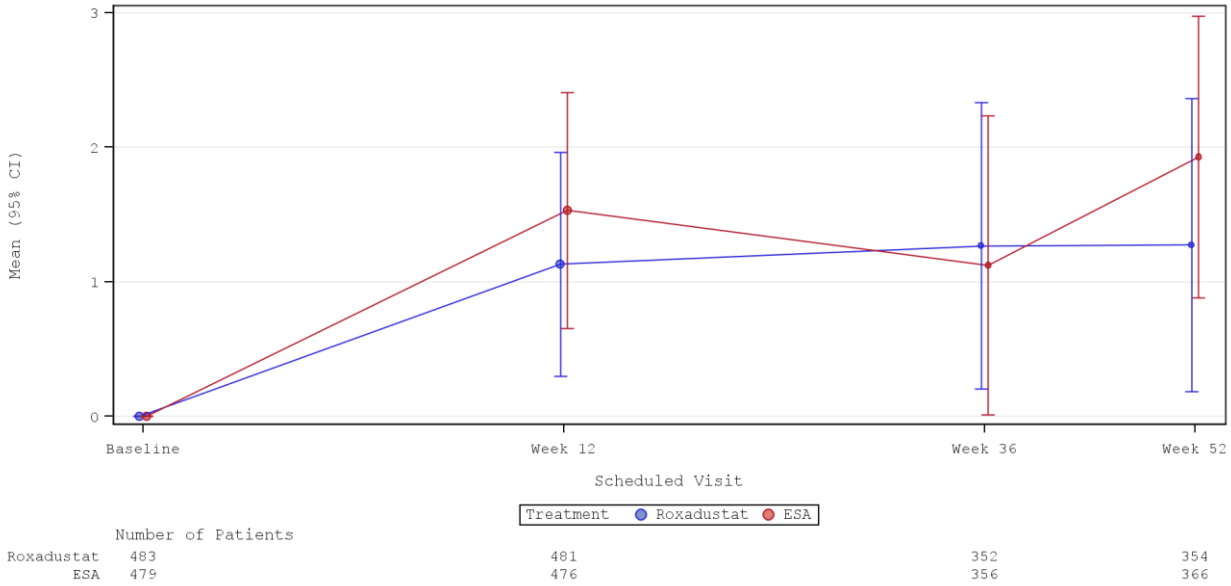


Abbildung Anhang 4G-112: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

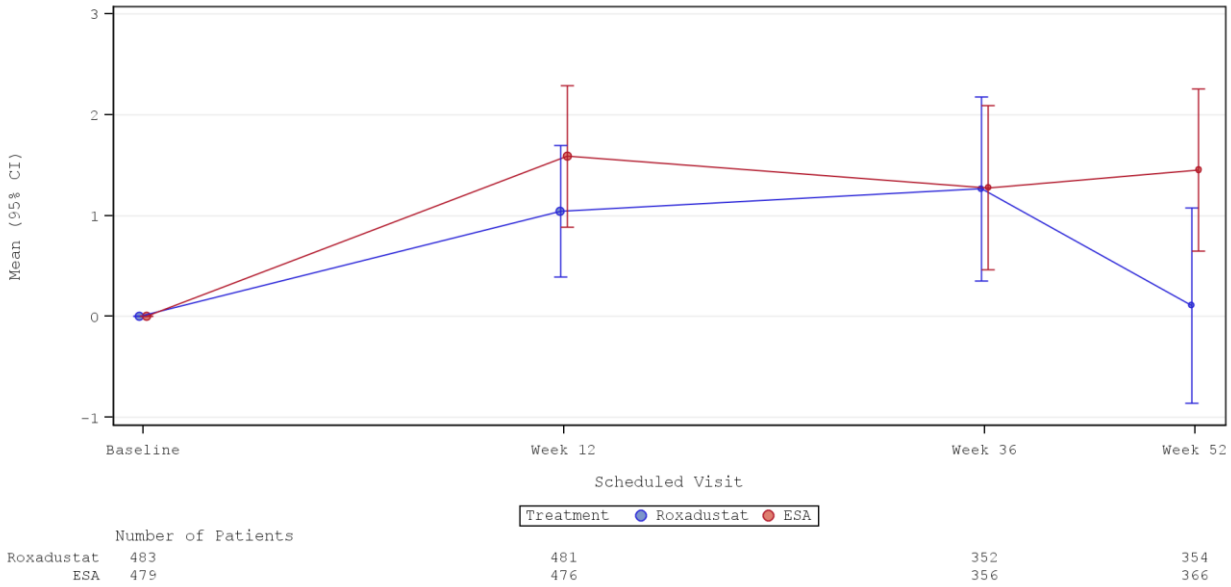


Abbildung Anhang 4G-113: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

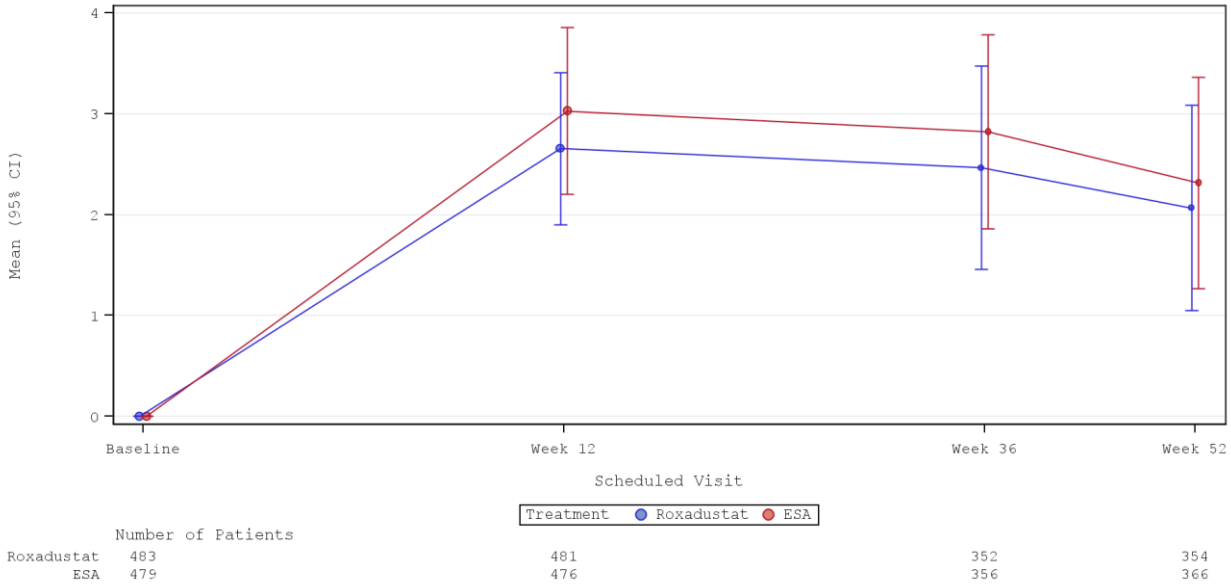


Abbildung Anhang 4G-114: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

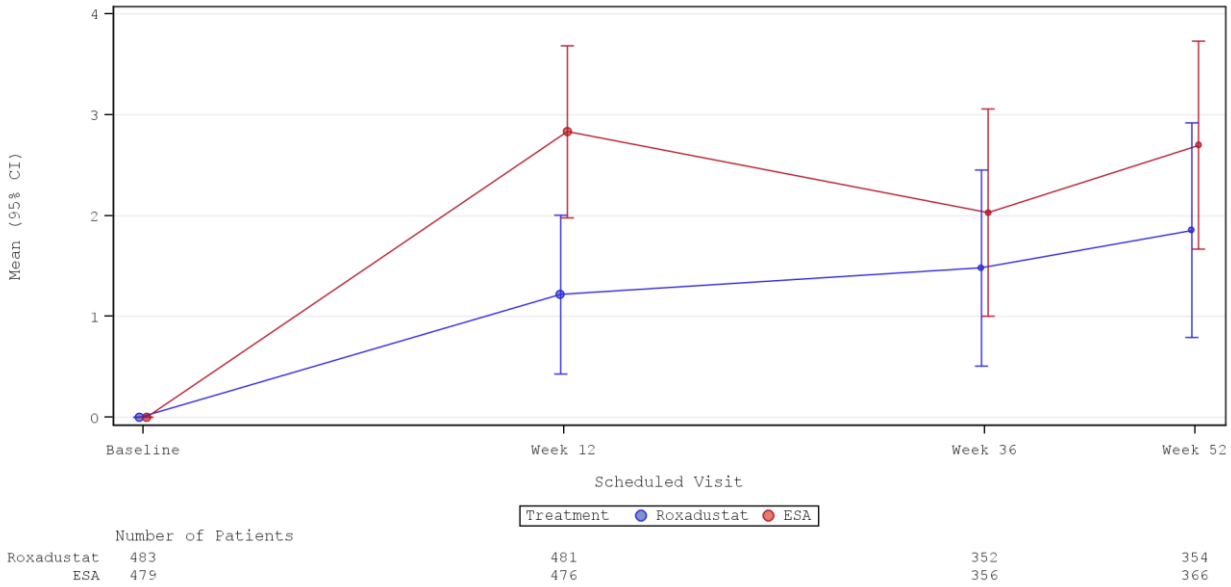


Abbildung Anhang 4G-115: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

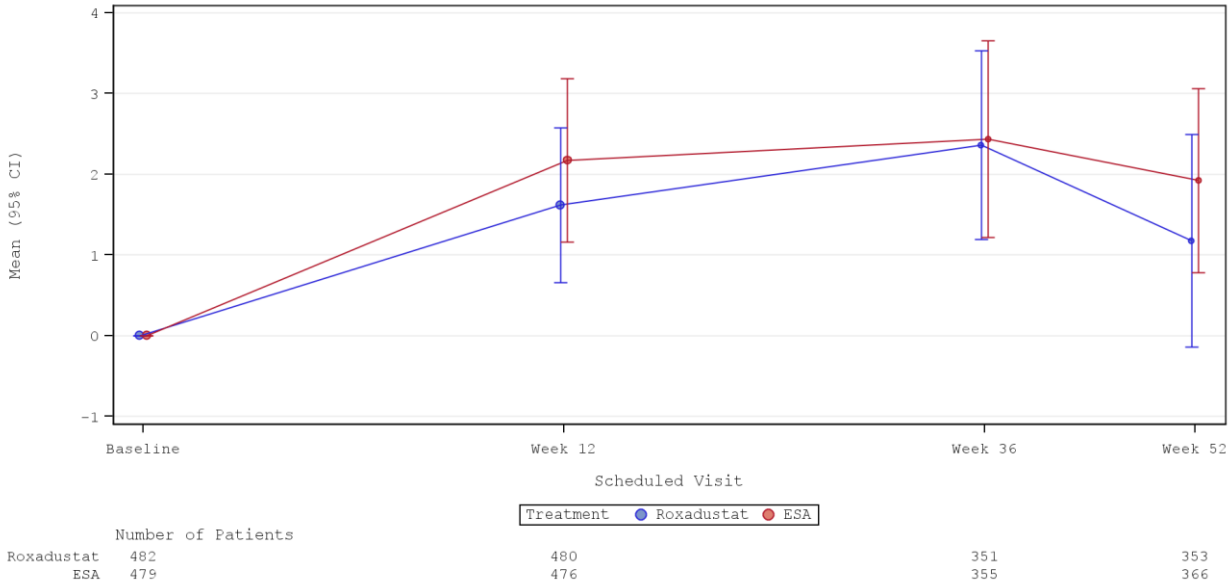


Abbildung Anhang 4G-116: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

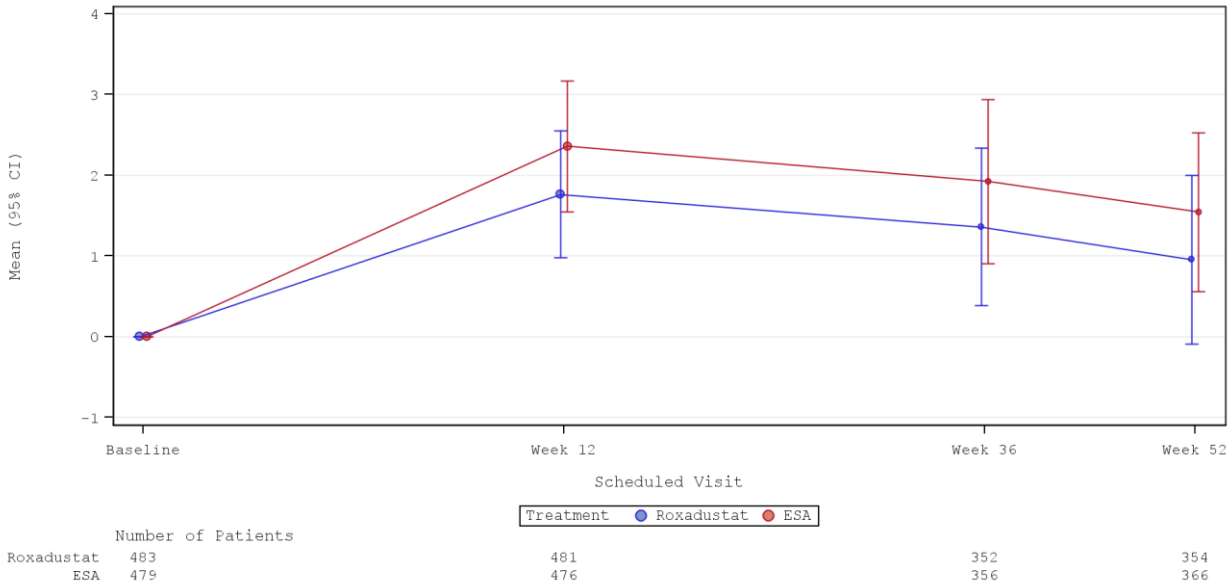


Abbildung Anhang 4G-117: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

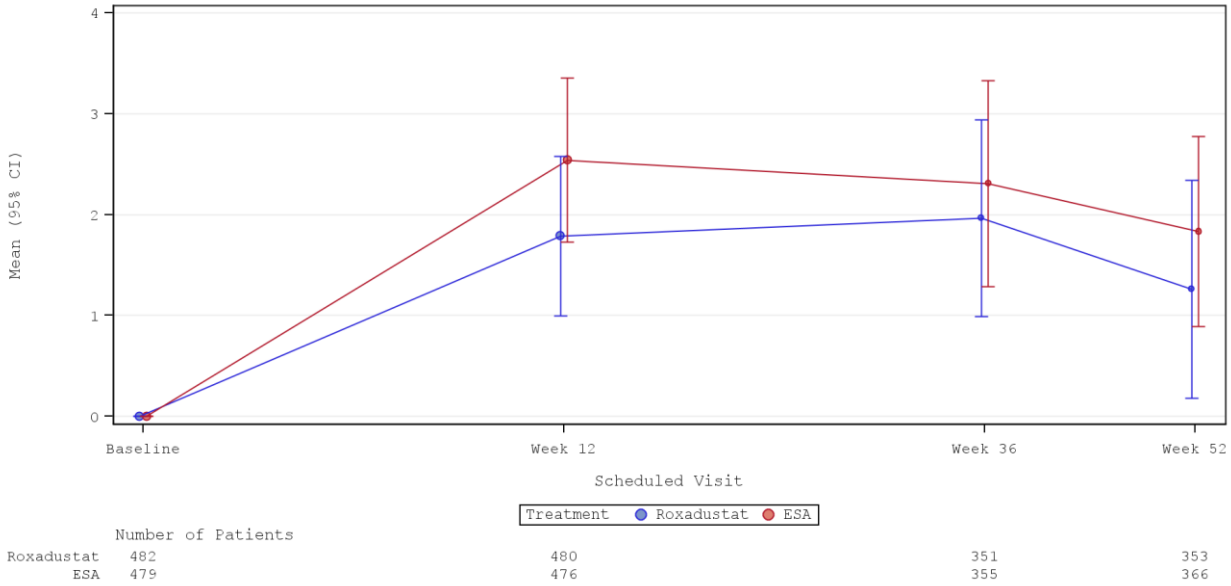


Abbildung Anhang 4G-118: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

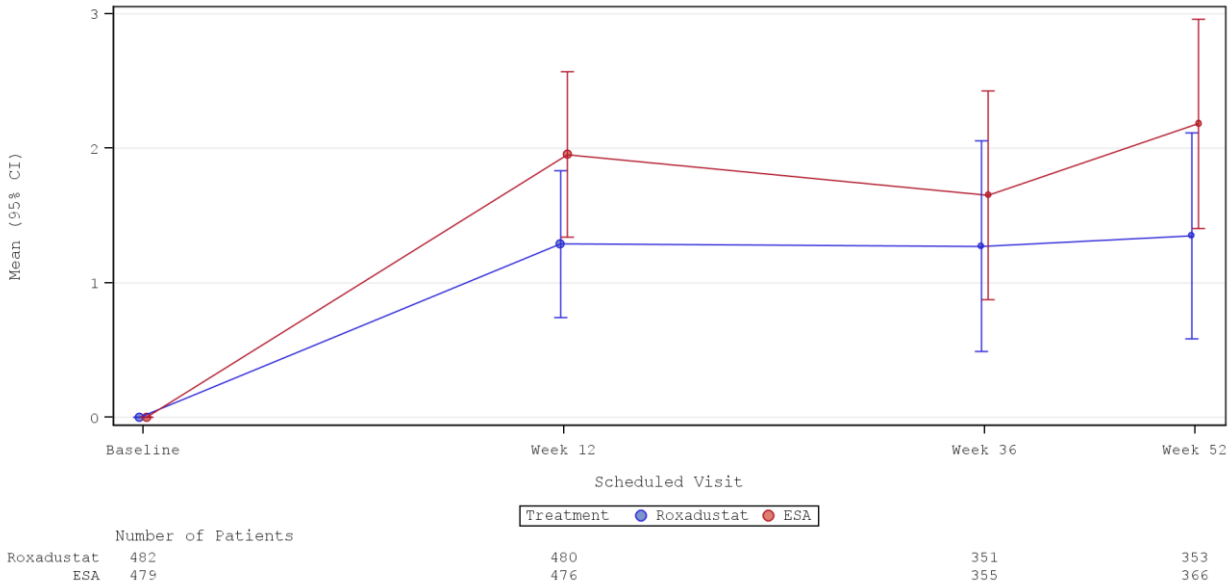


Abbildung Anhang 4G-119: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

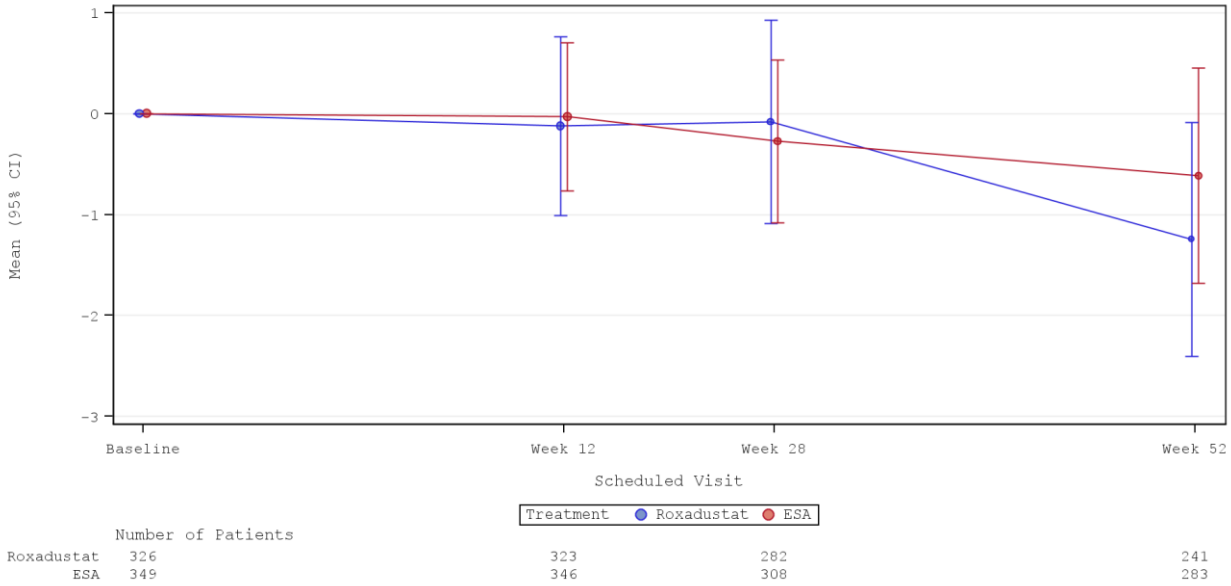


Abbildung Anhang 4G-120: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

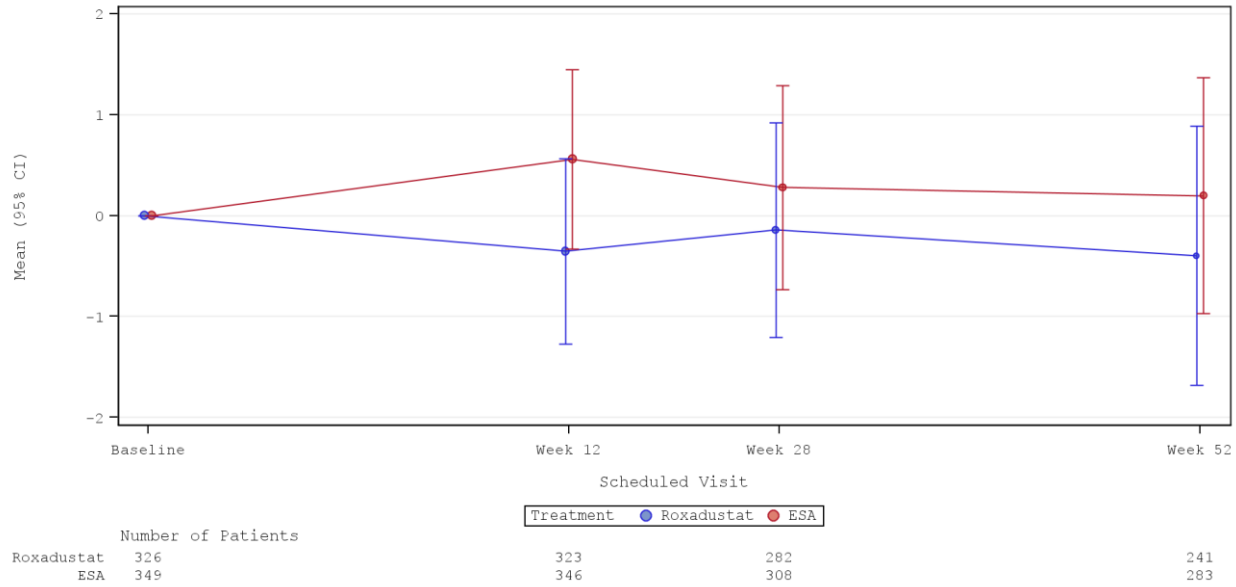


Abbildung Anhang 4G-121: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

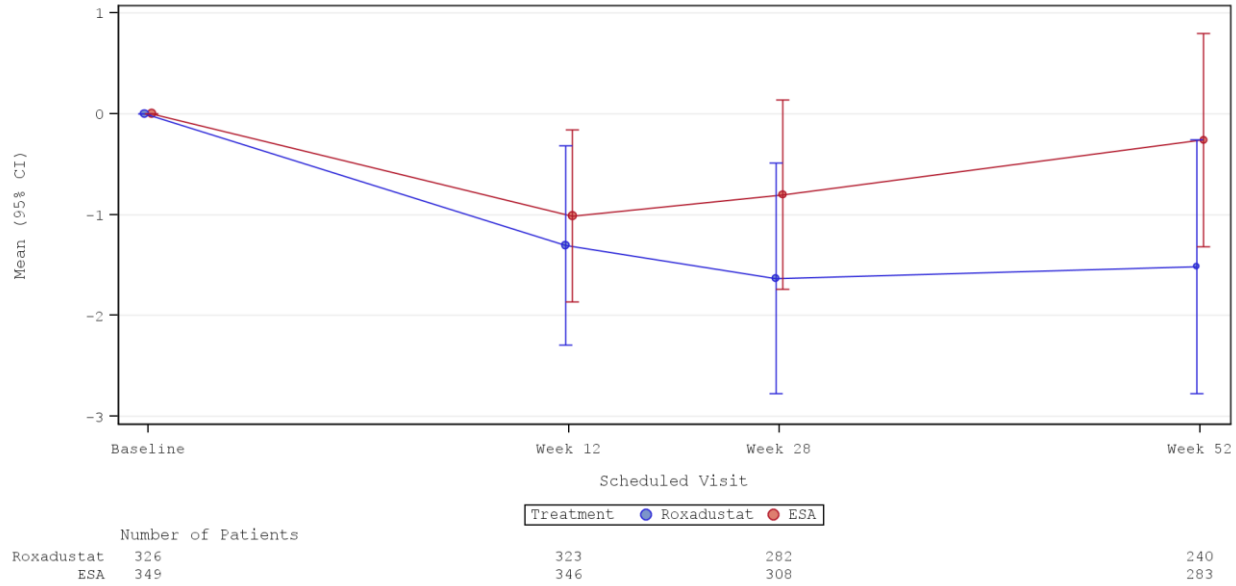


Abbildung Anhang 4G-122: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

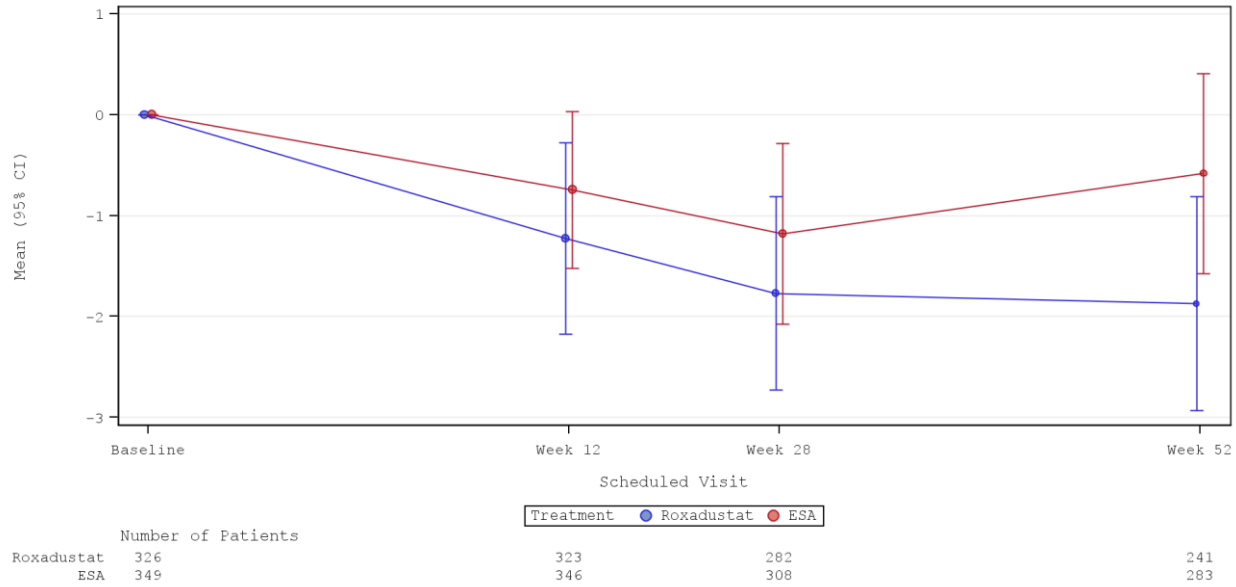


Abbildung Anhang 4G-123: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

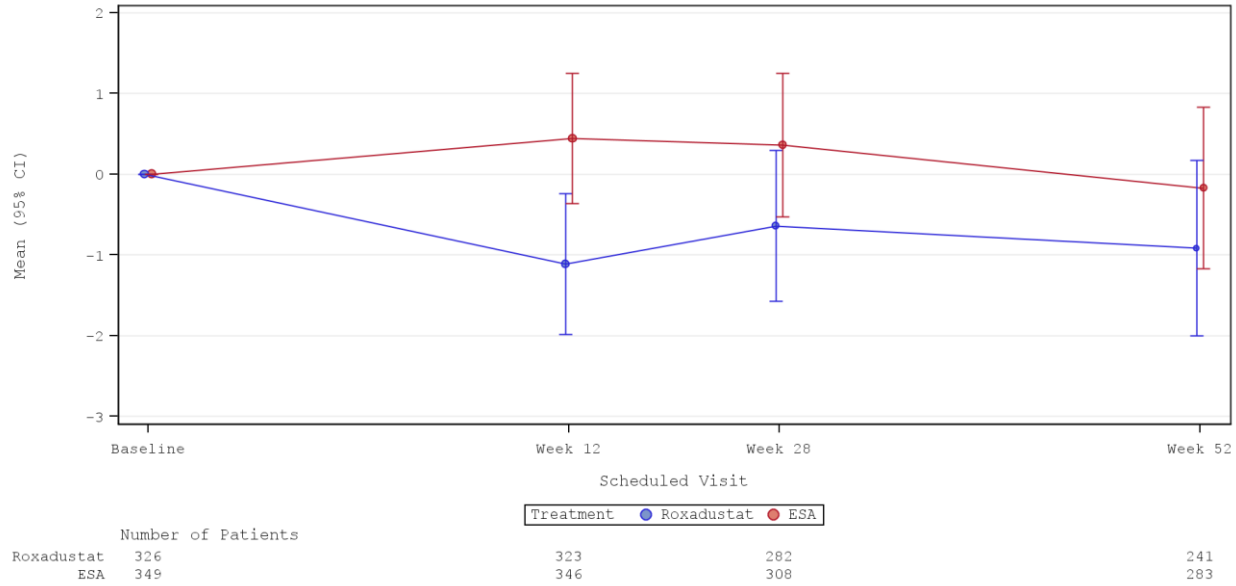


Abbildung Anhang 4G-124: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

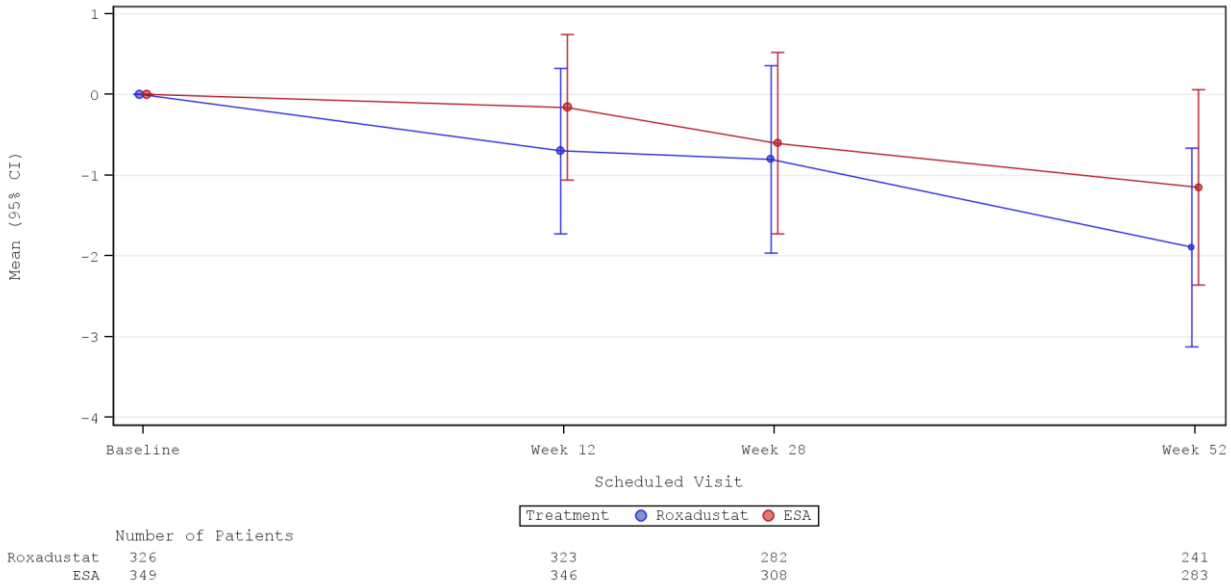


Abbildung Anhang 4G-125: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

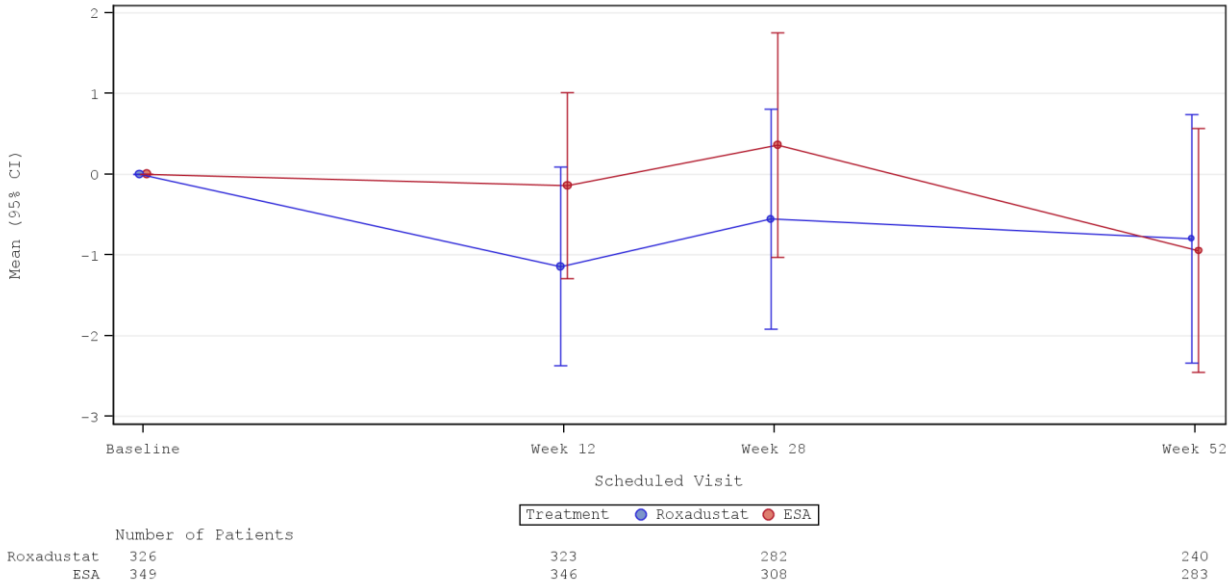


Abbildung Anhang 4G-126: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

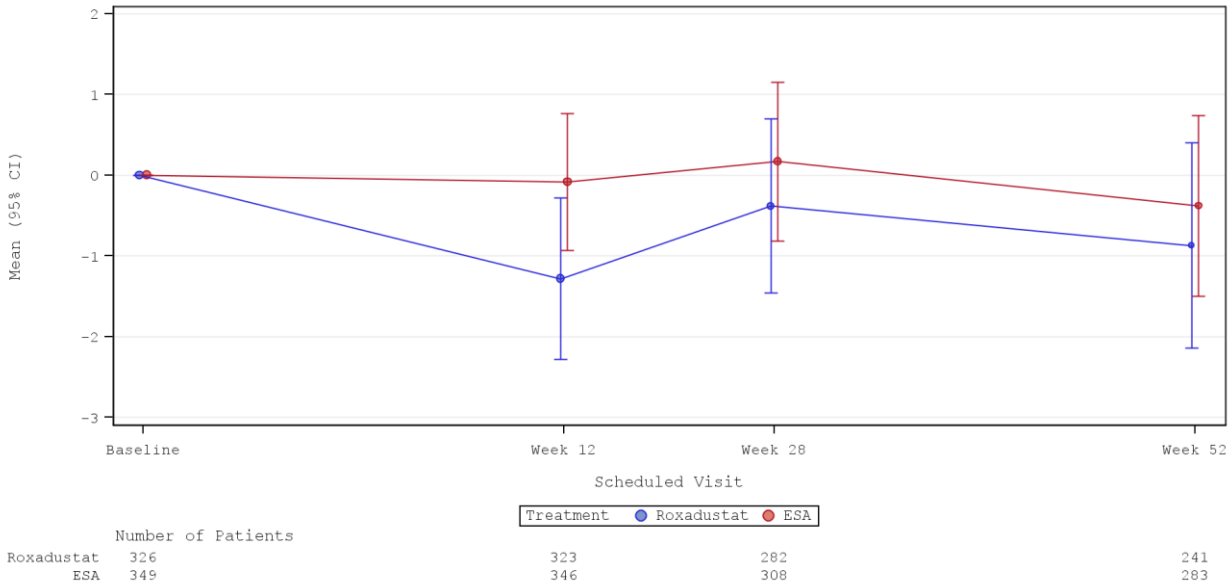


Abbildung Anhang 4G-127: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

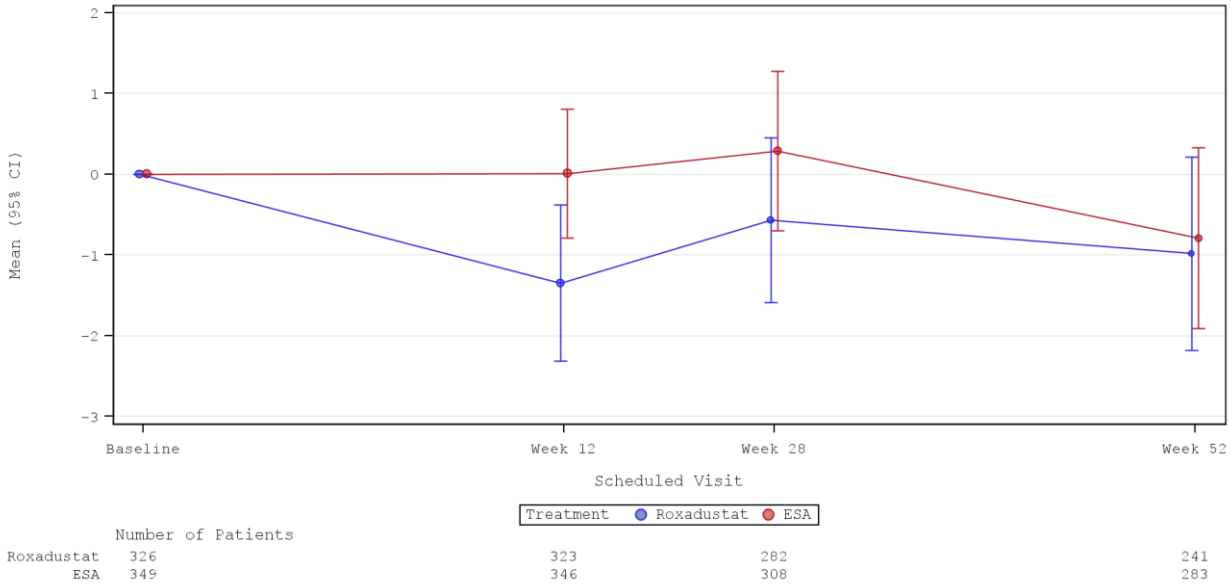


Abbildung Anhang 4G-128: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

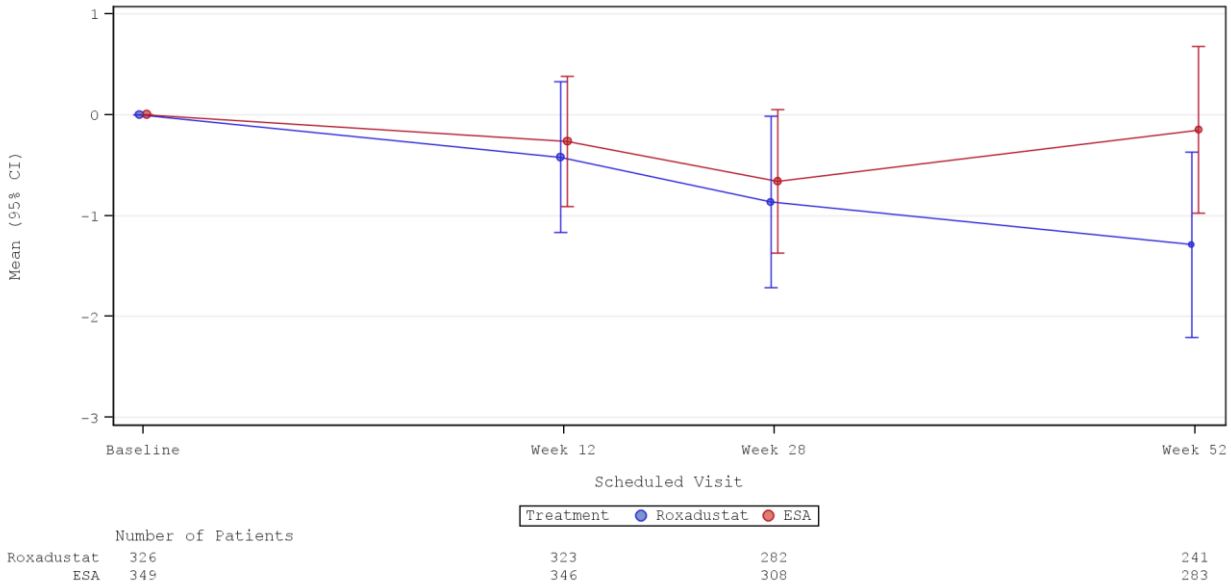


Abbildung Anhang 4G-129: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

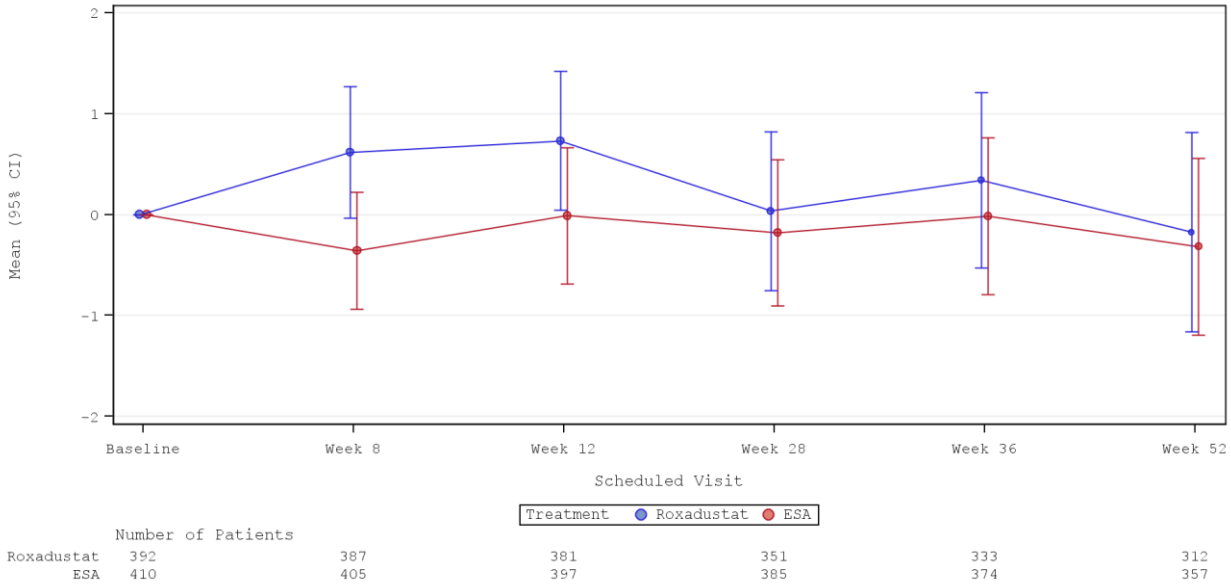


Abbildung Anhang 4G-130: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

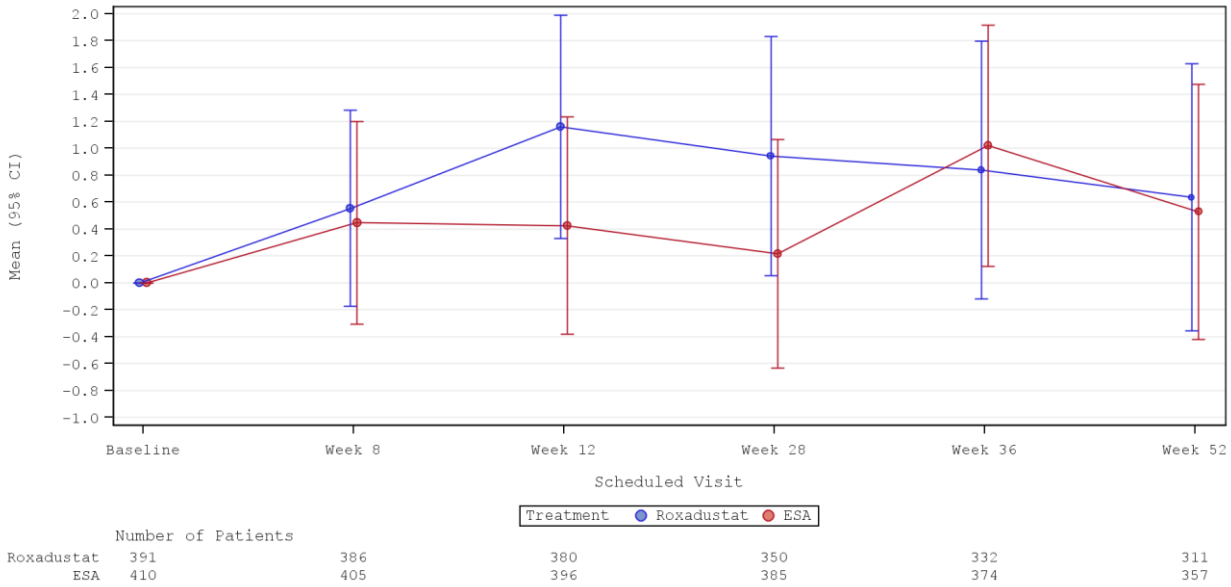


Abbildung Anhang 4G-131: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

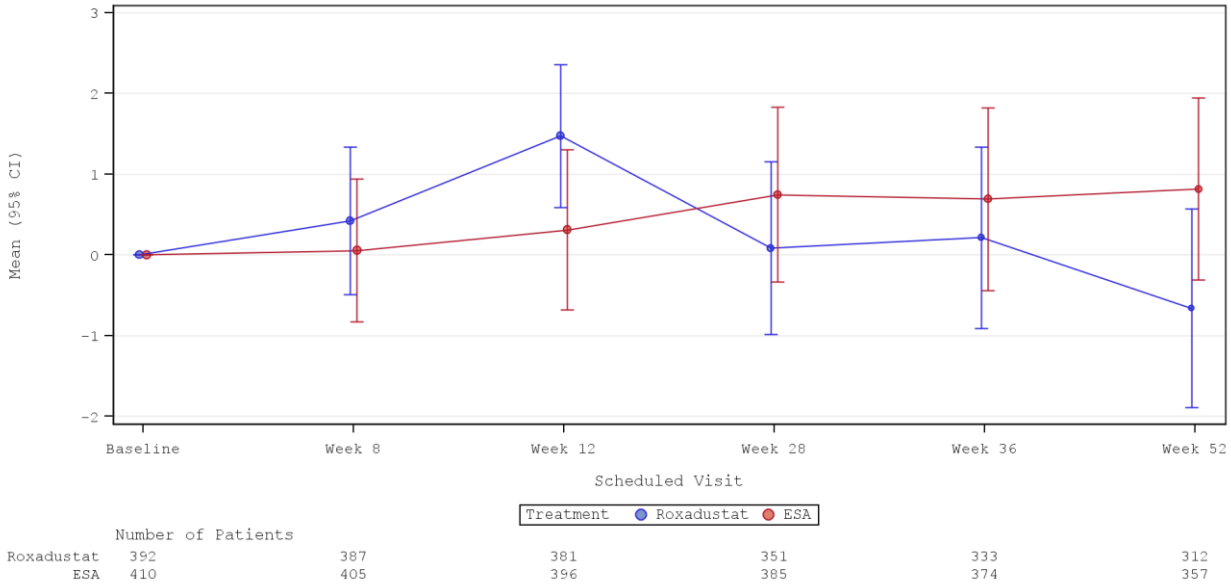


Abbildung Anhang 4G-132: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

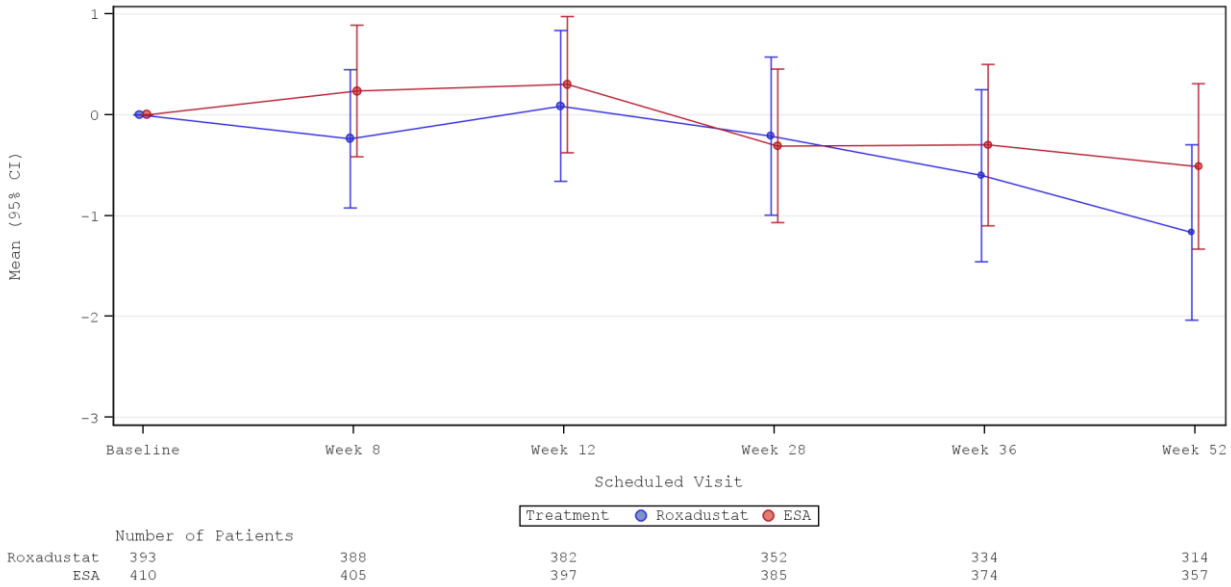


Abbildung Anhang 4G-133: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

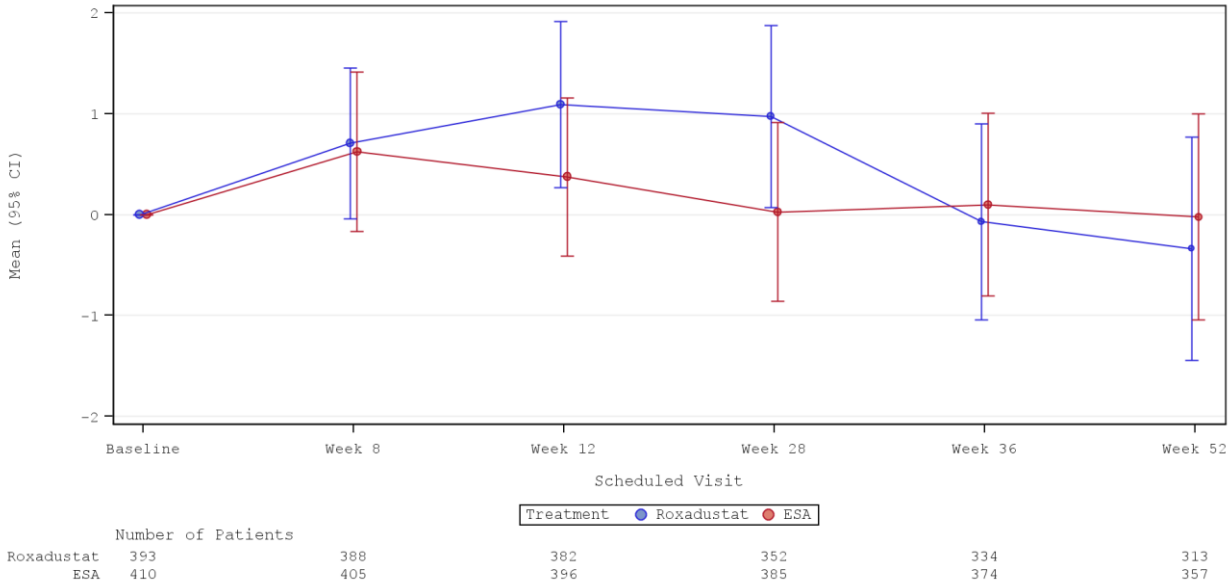


Abbildung Anhang 4G-134: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

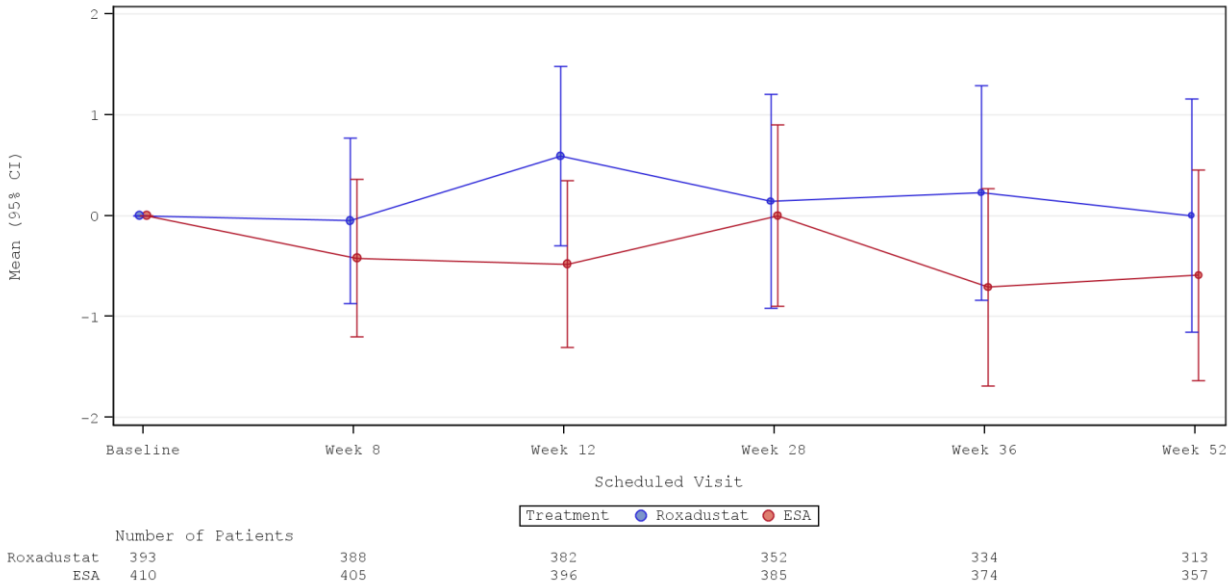


Abbildung Anhang 4G-135: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

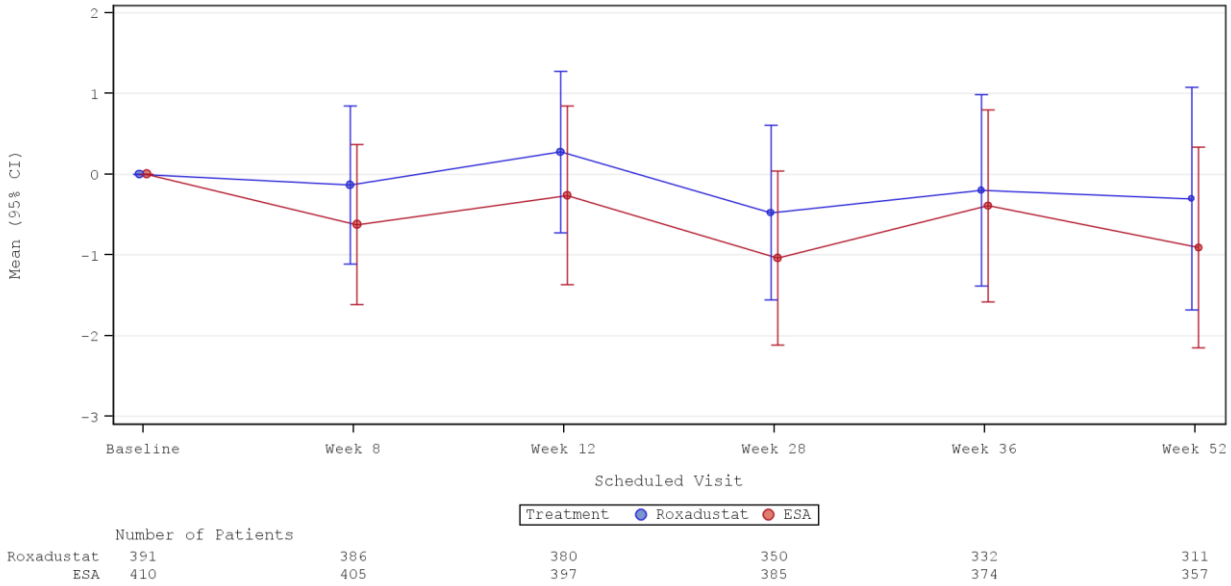


Abbildung Anhang 4G-136: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

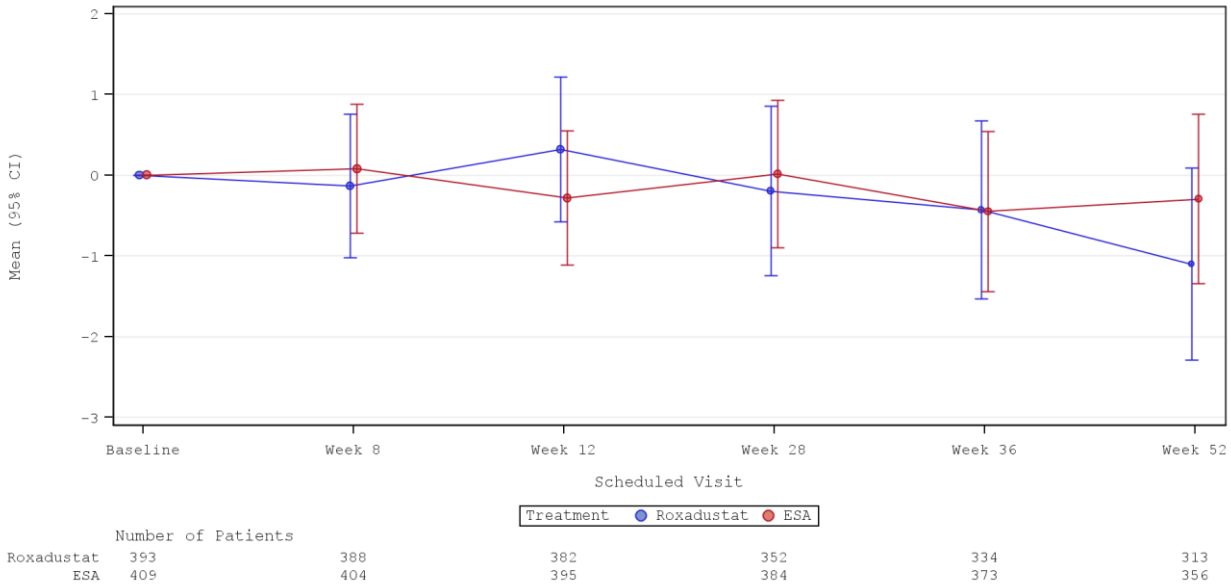


Abbildung Anhang 4G-137: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

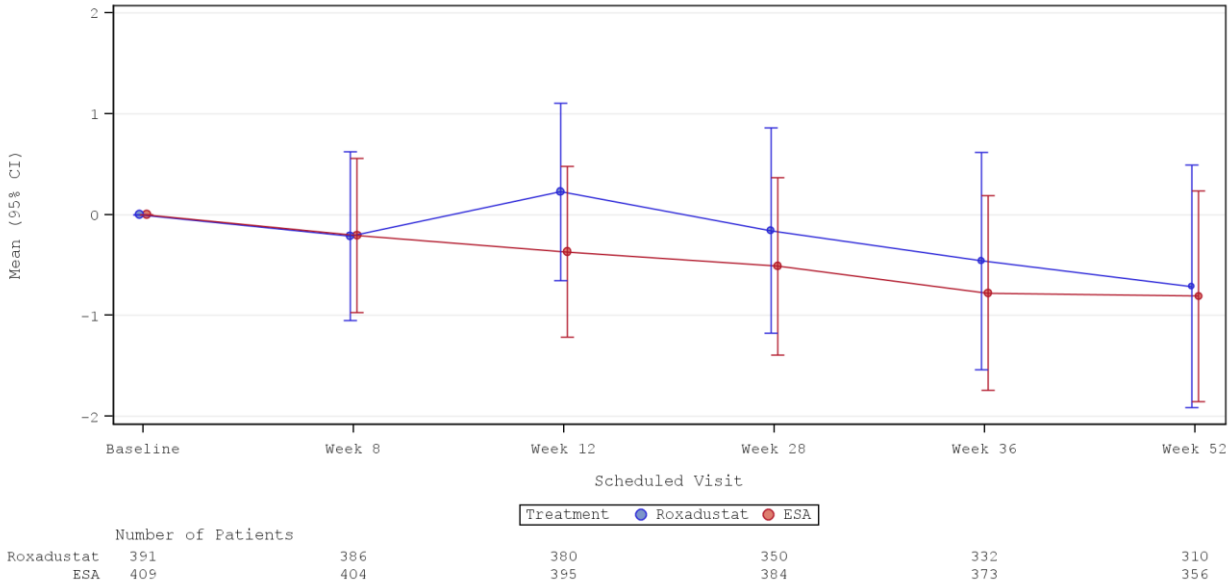


Abbildung Anhang 4G-138: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

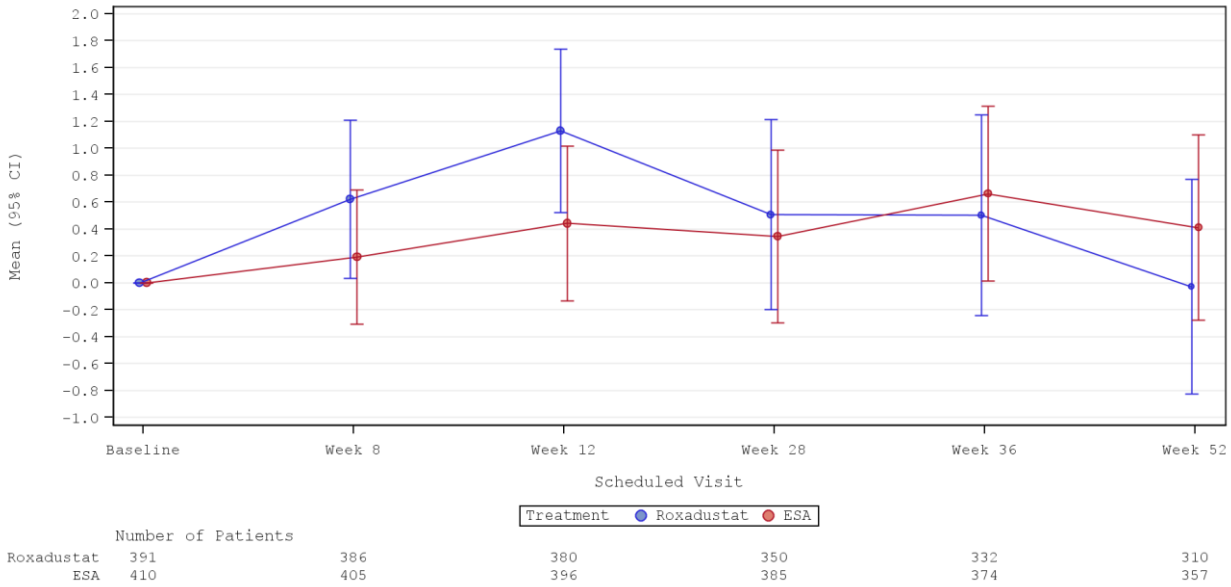


Abbildung Anhang 4G-139: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

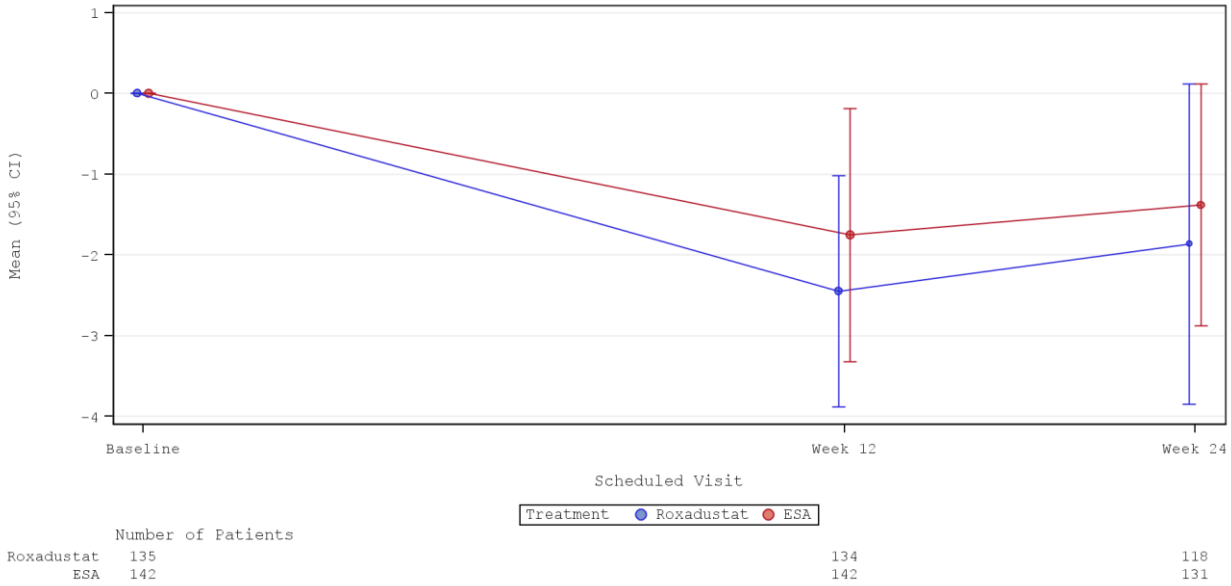


Abbildung Anhang 4G-140: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

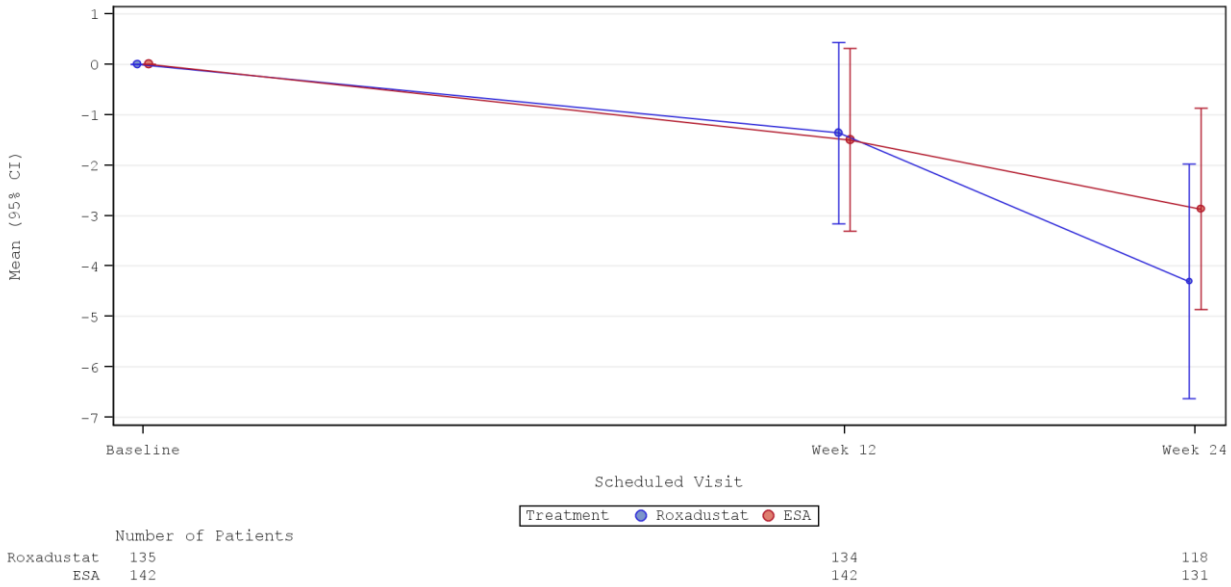


Abbildung Anhang 4G-141: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

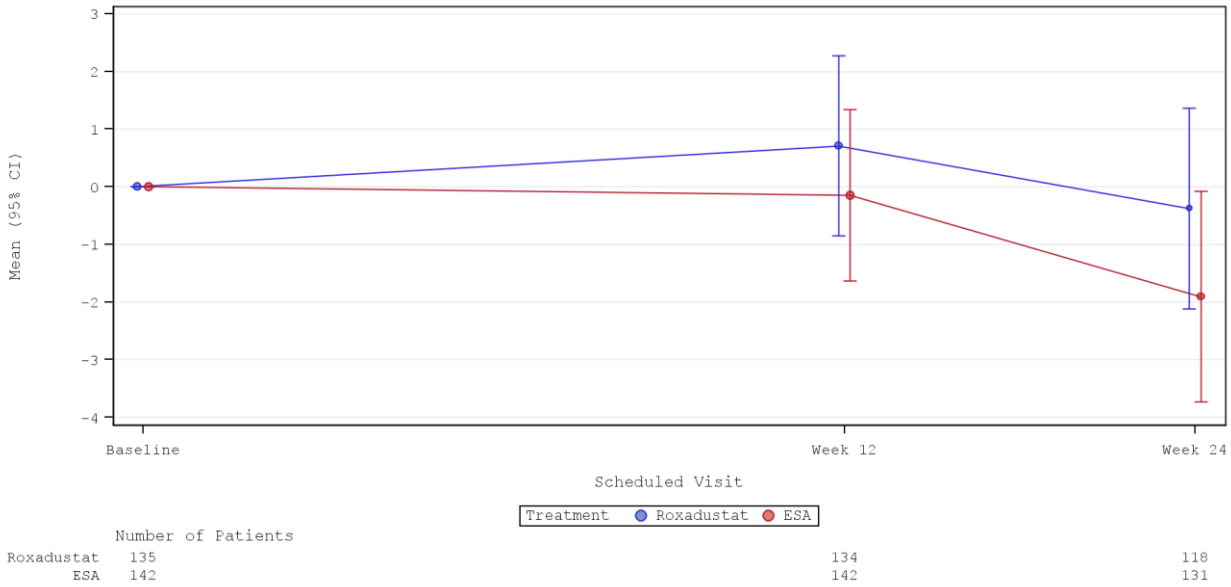


Abbildung Anhang 4G-142: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

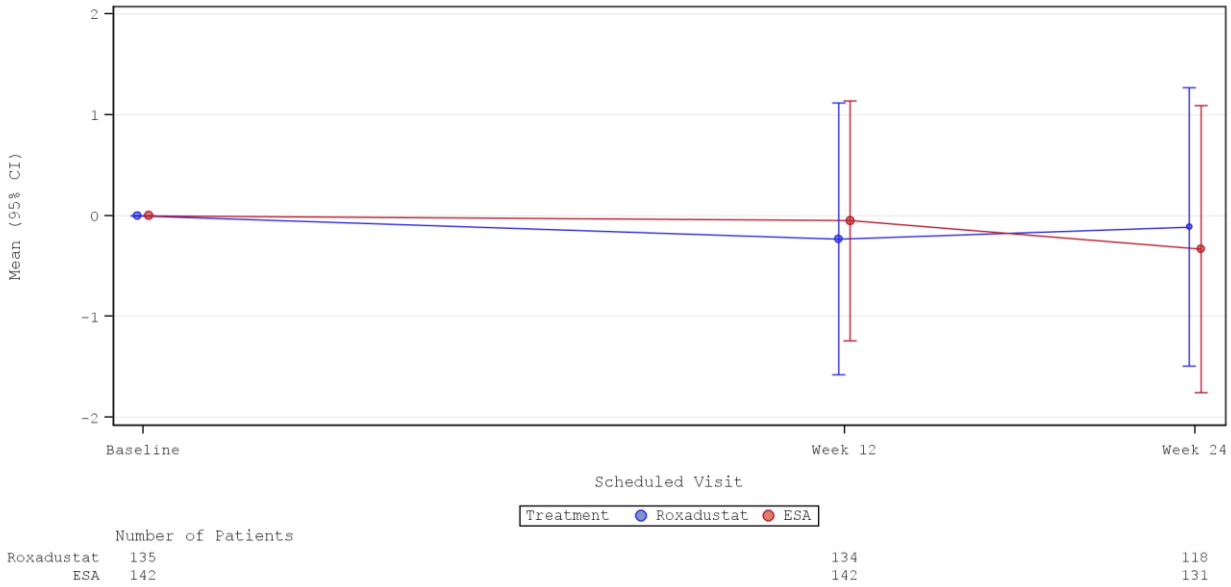


Abbildung Anhang 4G-143: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

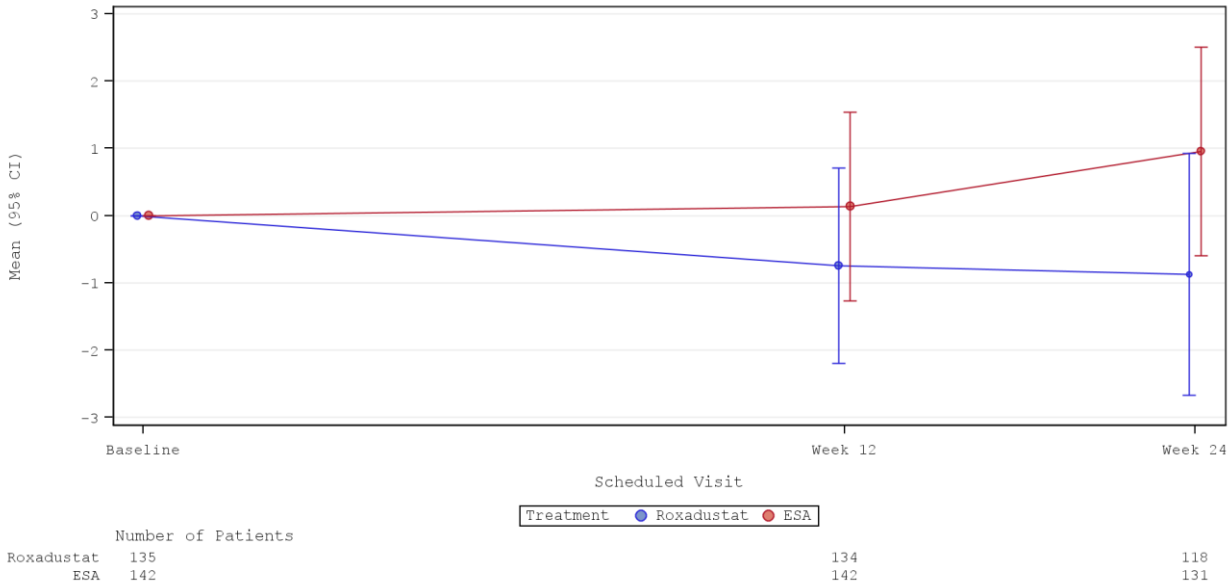


Abbildung Anhang 4G-144: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

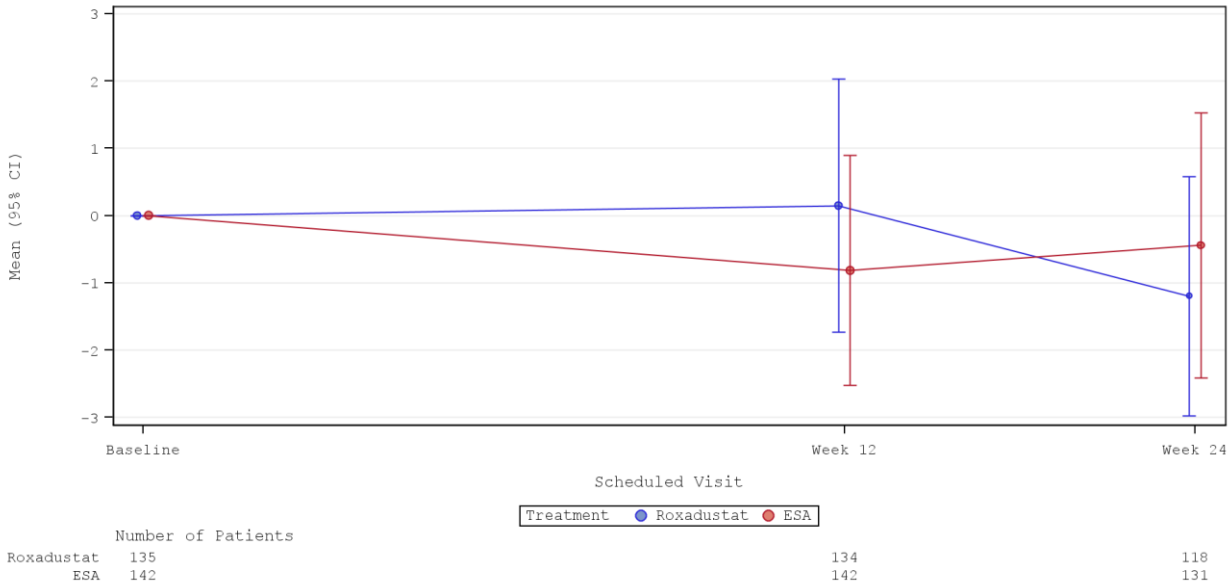


Abbildung Anhang 4G-145: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

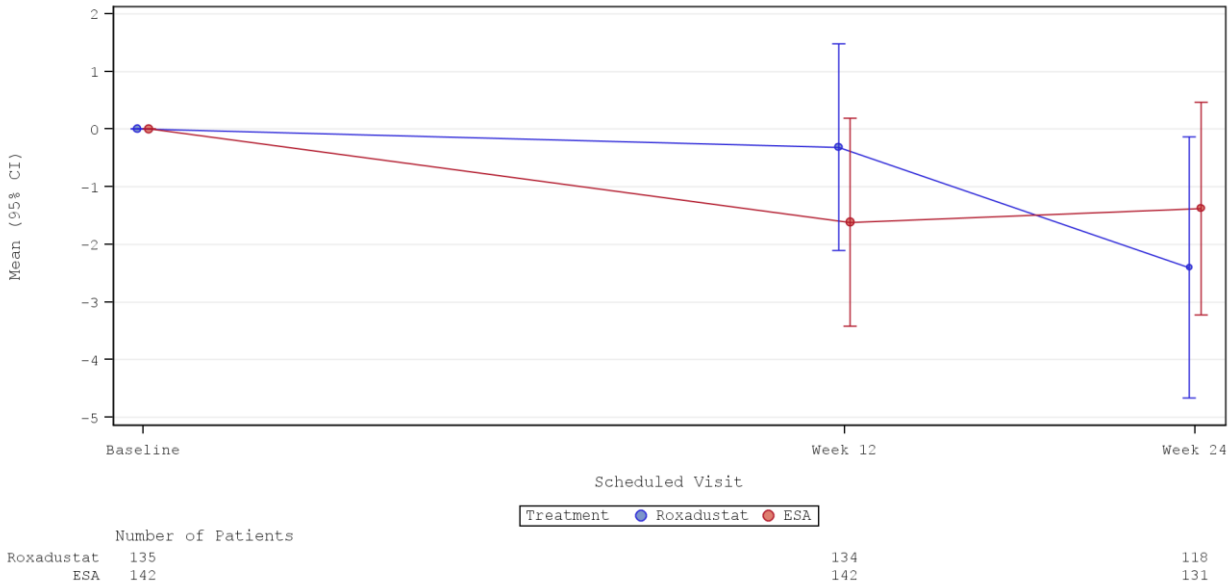
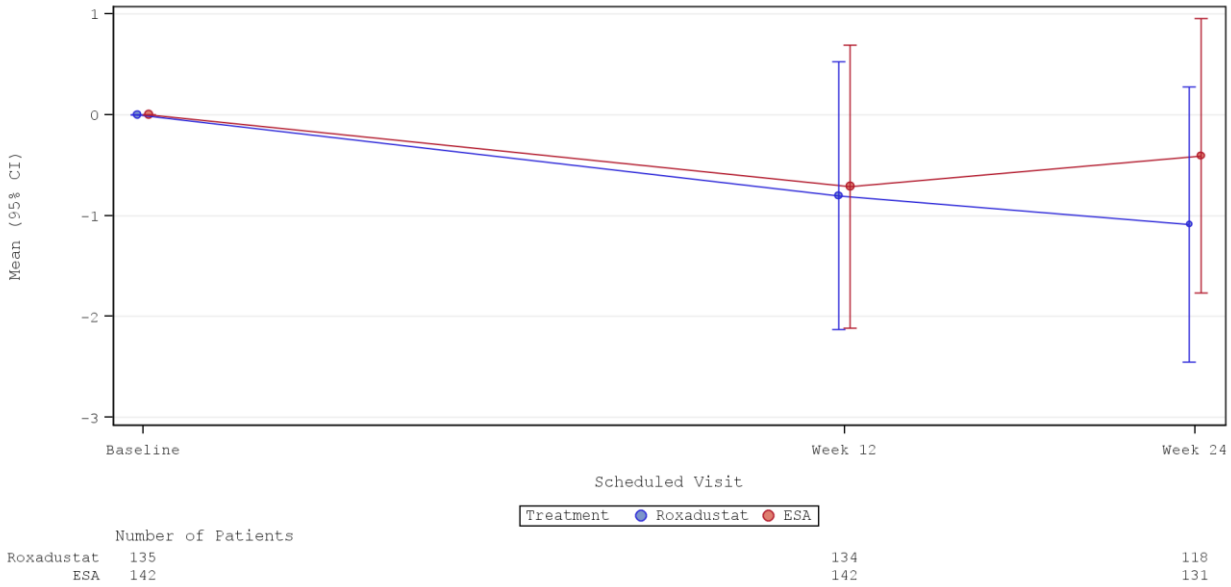


Abbildung Anhang 4G-146: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0307



Number of Patients

Roxadustat	135	134	118
ESA	142	142	131

Abbildung Anhang 4G-147: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

Number of Patients

Roxadustat	135	134	118
ESA	142	142	131

Abbildung Anhang 4G-148: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

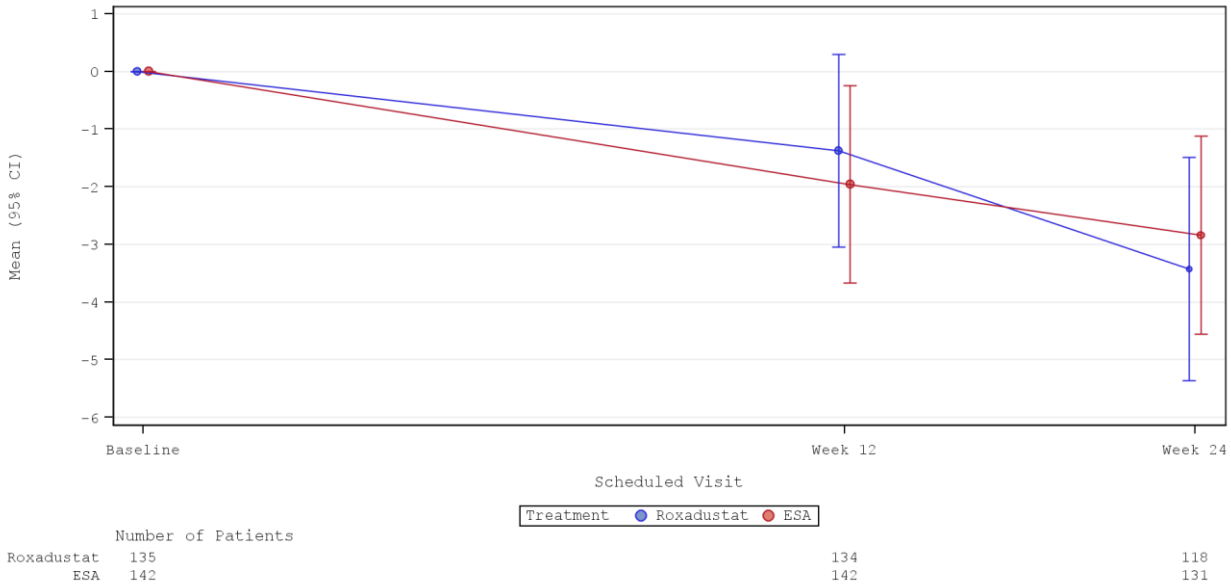


Abbildung Anhang 4G-149: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0307

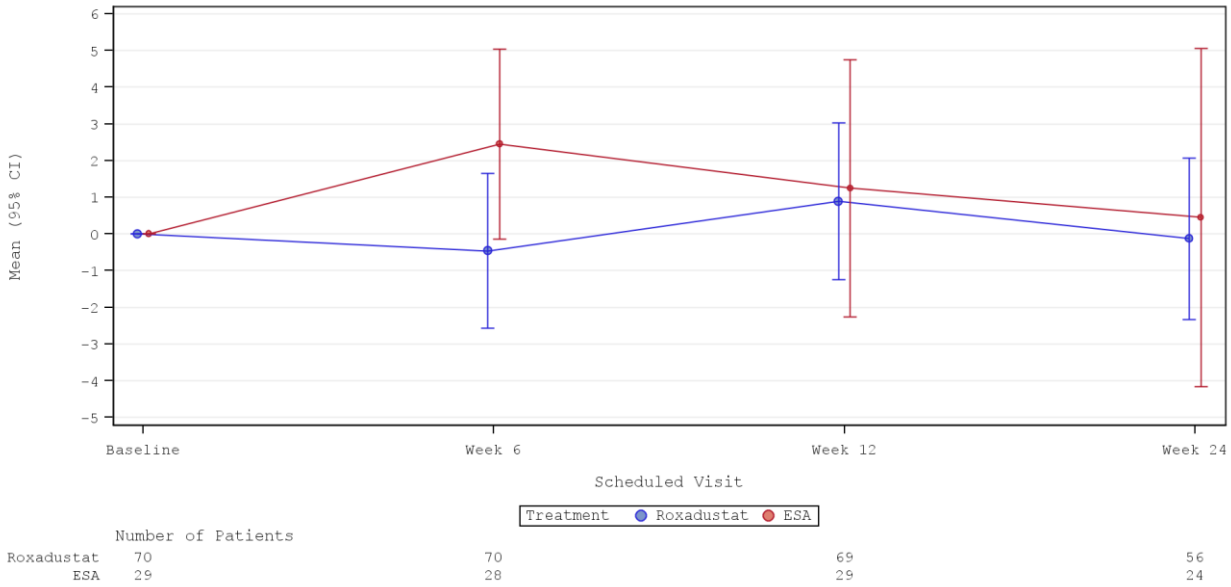


Abbildung Anhang 4G-150: Veränderung des SF-36 PF zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

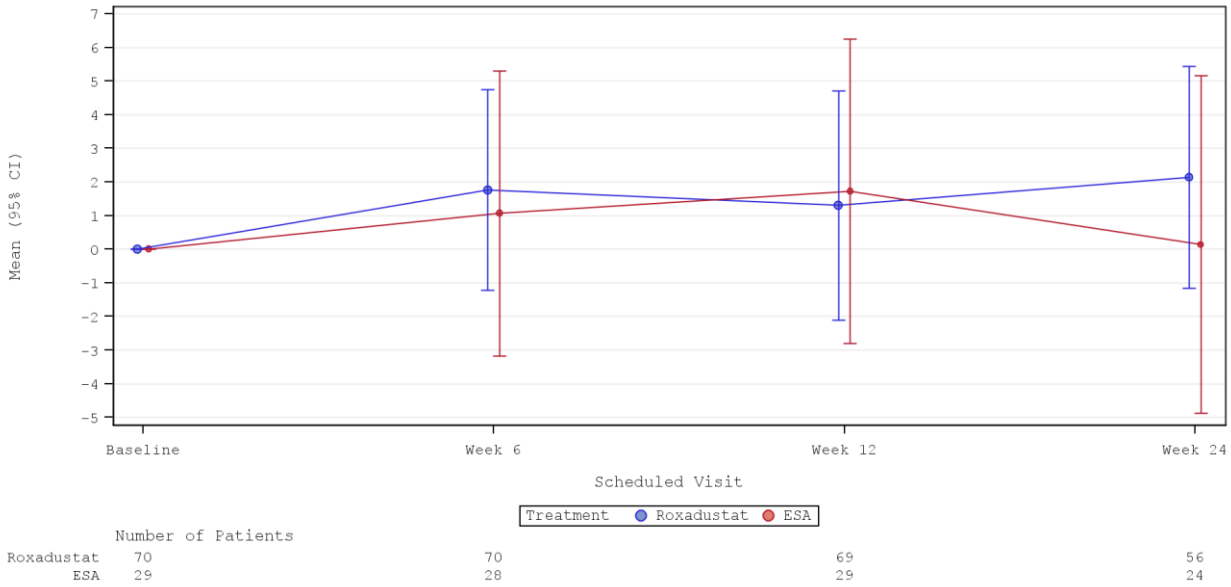


Abbildung Anhang 4G-151: Veränderung des SF-36 RP zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

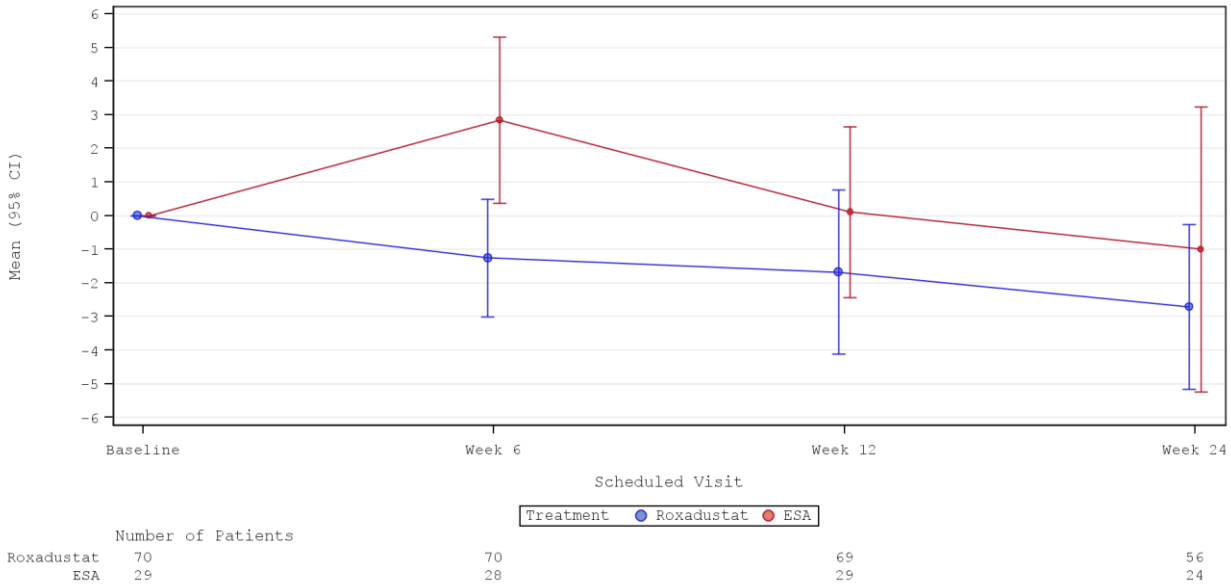


Abbildung Anhang 4G-152: Veränderung des SF-36 BP zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

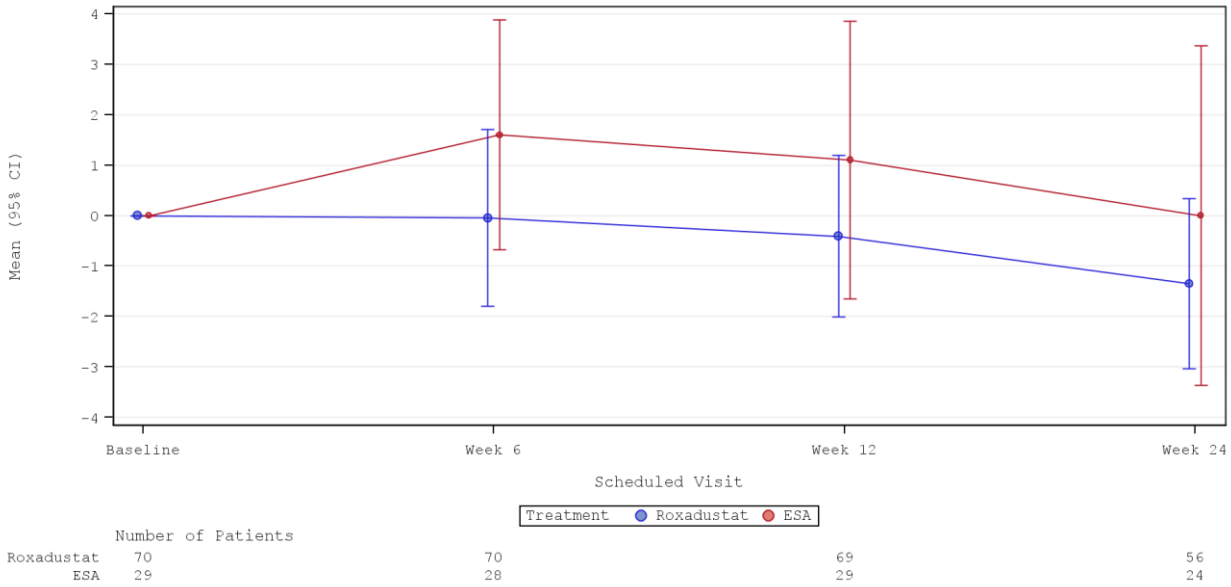


Abbildung Anhang 4G-153: Veränderung des SF-36 GH zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

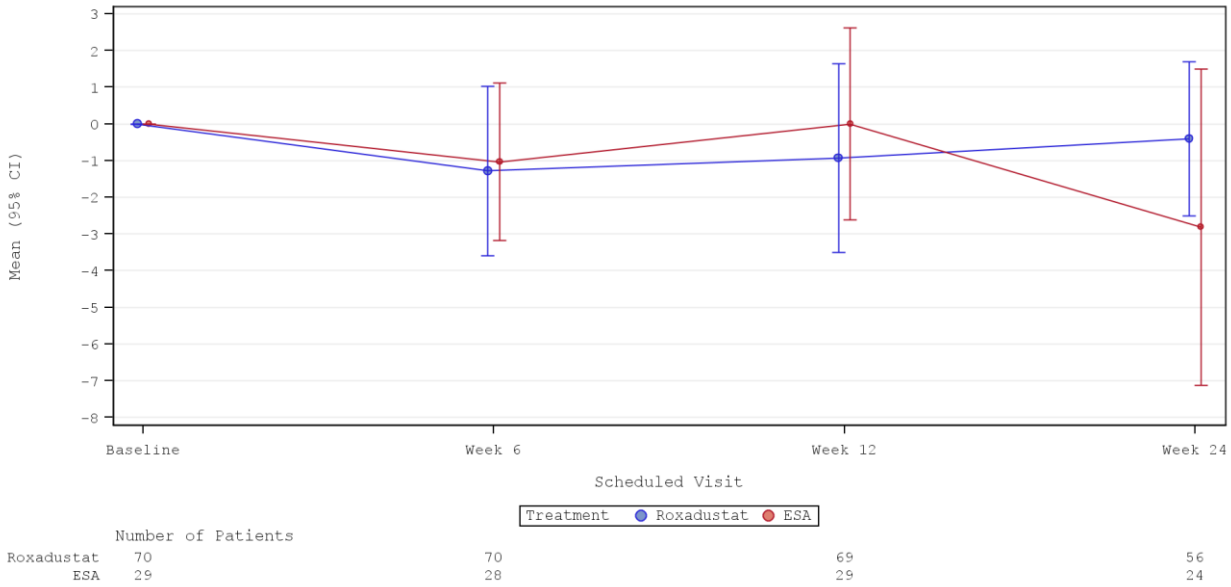


Abbildung Anhang 4G-154: Veränderung des SF-36 VT zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

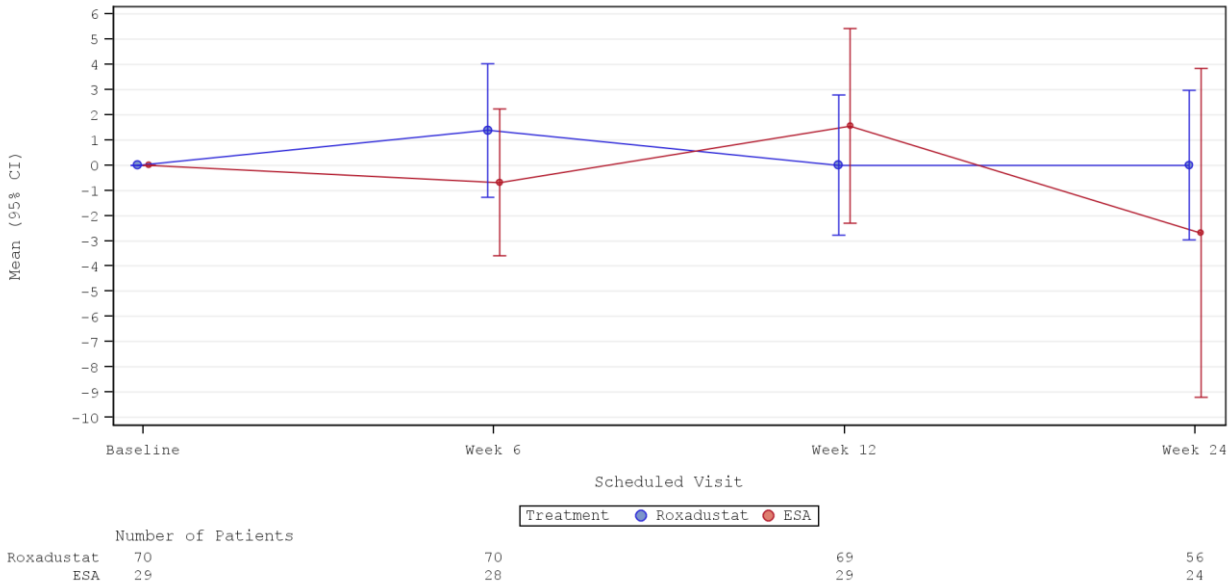


Abbildung Anhang 4G-155: Veränderung des SF-36 SF zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

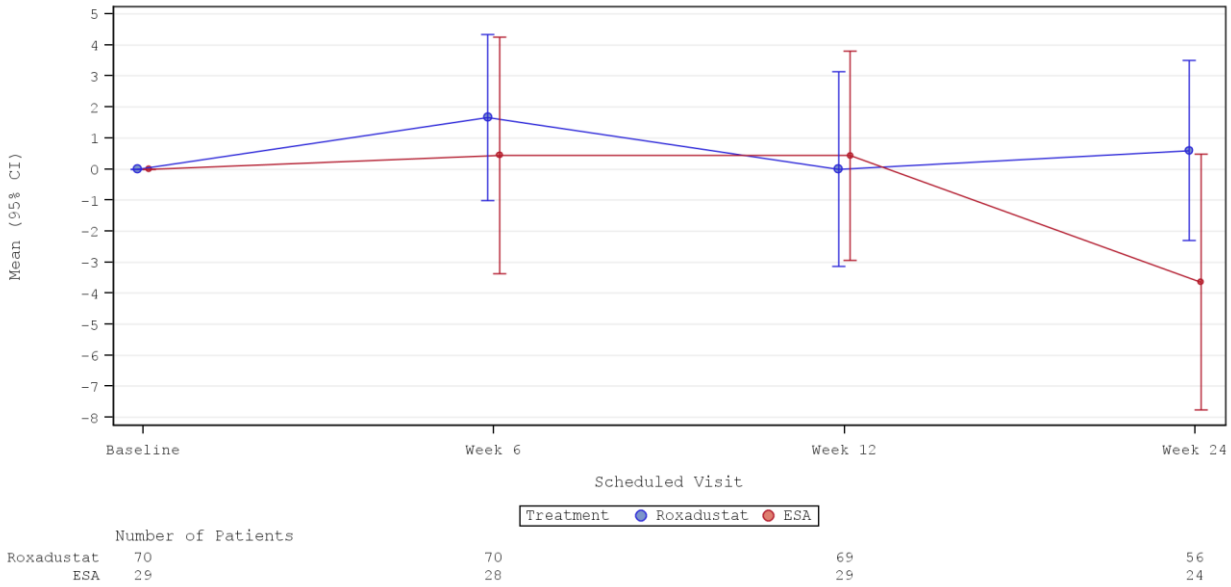


Abbildung Anhang 4G-156: Veränderung des SF-36 RE zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

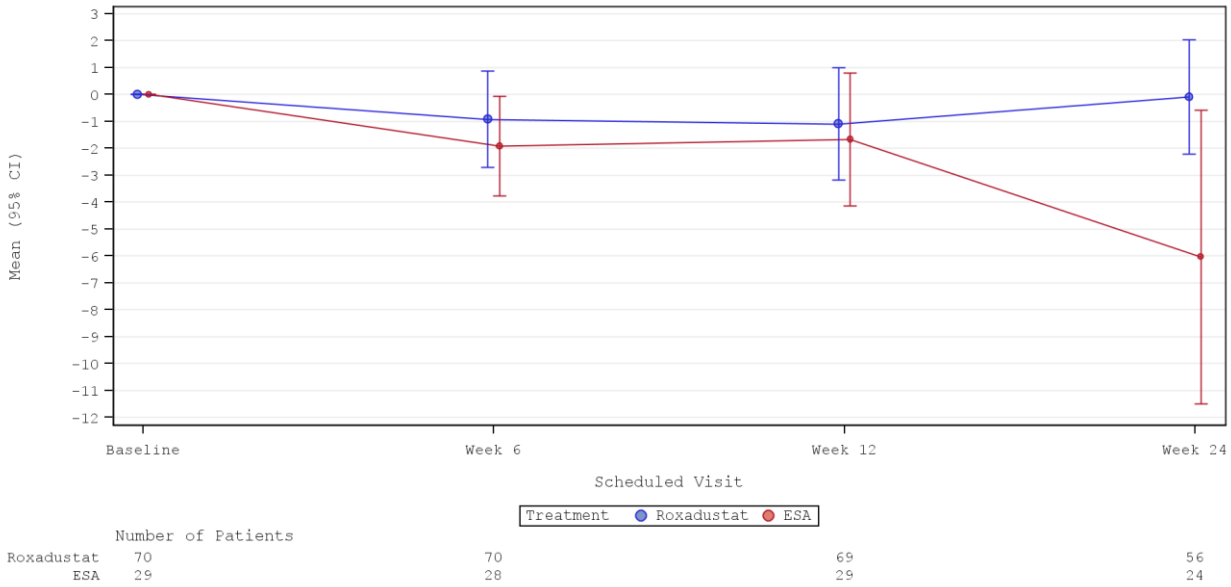


Abbildung Anhang 4G-157: Veränderung des SF-36 MH zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

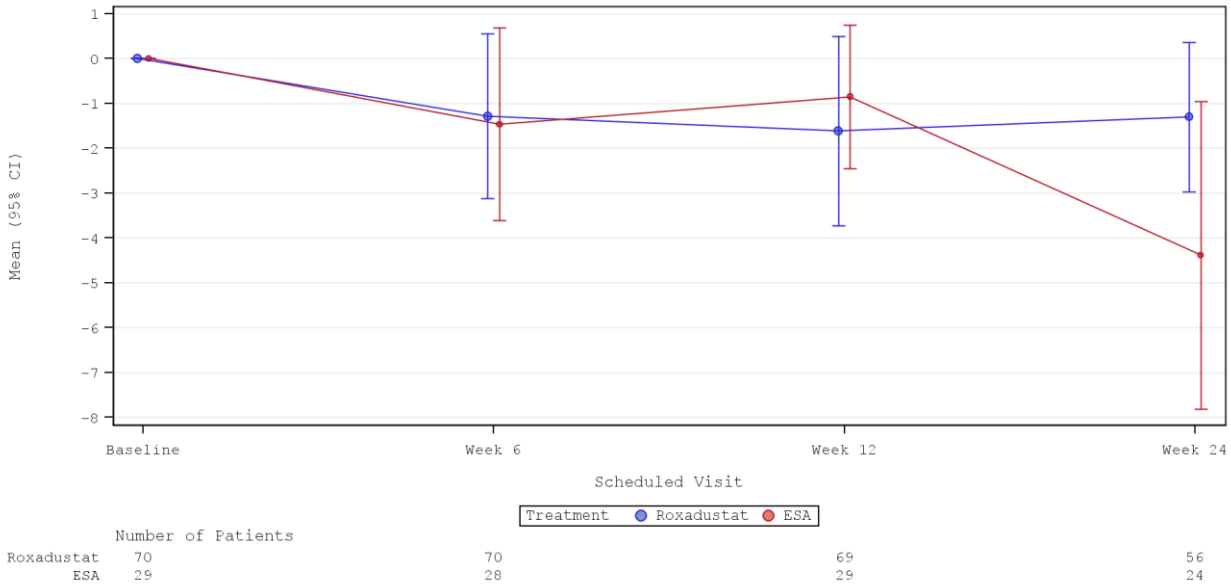
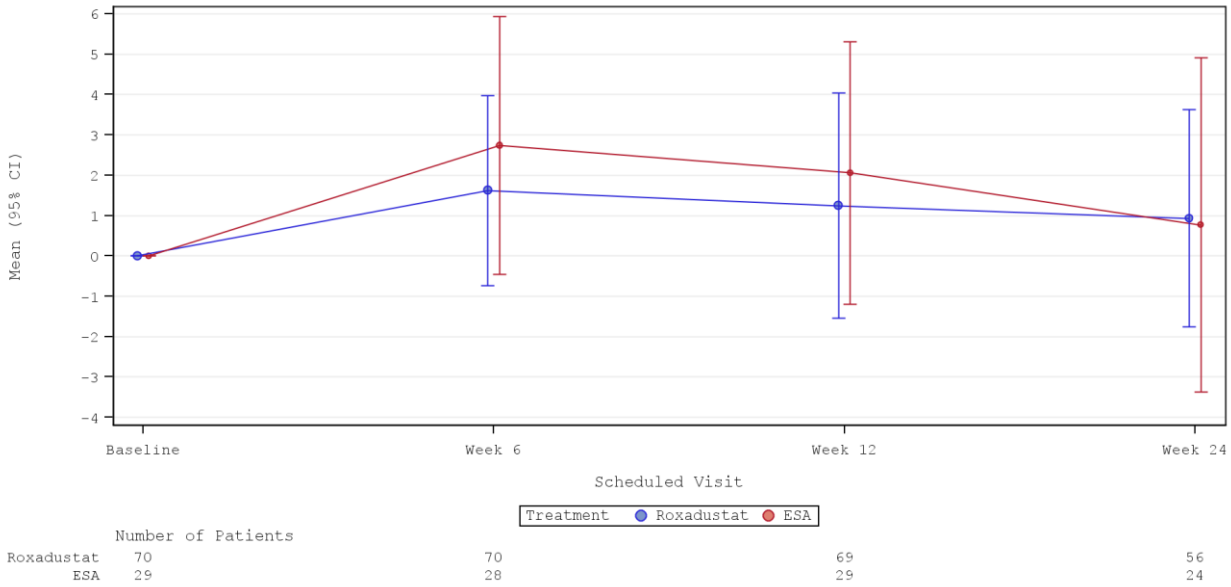


Abbildung Anhang 4G-158: Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0304



Number of Patients				
Roxadustat	70	70	69	56
ESA	29	28	29	24

Abbildung Anhang 4G-159: Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.8Endpunkt „MACE/MACE+“

Tabelle Anhang 4G-113: Operationalisierung des Endpunkts „MACE/MACE+“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Die kombinierten Endpunkte MACE/MACE+ waren definiert als die folgenden Ereignisse, die zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende +7 Tage (OT-7), auftraten. Für MACE: • Tod jeglicher Ursache • Myokardinfarkt • Schlaganfall Für MACE+: • Tod jeglicher Ursache • Myokardinfarkt • Schlaganfall • Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris • Hospitalisierung für kongestives Herzversagen Es werden IDMC-bewertete Ereignisse analysiert und die daraus abgeleiteten MACE/MACE+ für Ereigniszeitanalysen verwendet. Zusätzlich zur Analyse des Kombinationsendpunktes wurden alle Einzelkomponenten analysiert. Identisch zu den oben beschriebenen Auswertungen wurden alle Ereignisse, die zwischen Behandlungsbeginn und Studienende (on-study), auftraten, ausgewertet. Hierbei wurden für die Analyse zur Zeit bis zum ersten Ereignis Patienten zum Zeitpunkt OT+7 oder zum Studienende zensiert, wenn kein Ereignis auftrat. Patienten, die vorher starben, wurden zum Datum des Todes zensiert. Basis der Analysen war die Safety-Population. Der hauptsächlich betrachtete Analysezeitraum war von Behandlungsbeginn bis Studienende (on-study). Ergänzende Analysen betrachteten den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis 7 Tage nach Behandlung (OT-7).

Studie	Operationalisierung
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES, davon abweichend: Es lagen keine IDMC-bewerteten Ereignisse und keine abgeleiteten MACE/MACE+ vor, sodass folgende SMQ zur Operationalisierung herangezogen wurden: Für MACE wurden lediglich als schwerwiegend eingestufte UE berücksichtigt: • Myokardinfarkt o Myokardinfarkt, SMQ 2000047, enge Suche • Schlaganfall o Hämorrhagische Störungen des zentralen Nervensystems, SMQ 2000064 o Ischämische Störungen des zentralen Nervensystems, SMQ 2000063 Für MACE+ wurden lediglich als schwerwiegend eingestufte UE berücksichtigt: • Myokardinfarkt o Myokardinfarkt, SMQ 2000047, enge Suche • Schlaganfall o Hämorrhagische Störungen des zentralen Nervensystems, SMQ 2000064 o Ischämische Störungen des zentralen Nervensystems, SMQ 2000063 • instabile Angina Pectoris o Weitere ischämische Herzerkrankungen, SMQ 20000168, enge Suche • kongestives Herzversagen o Herzversagen, SMQ 20000004, enge Suche Eine Verbindung von Hospitalisierungen zu Ereignissen wurde angenommen, wenn diese innerhalb von 5 Tagen nach Aufzeichnung des UE stattfand.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
FGCL-4592-806	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310, davon abweichend: Da keine Daten zur Hospitalisierung vorlagen wurden keine MACE+-Analysen durchgeführt.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310.
1517-CL-0304	Siehe Operationalisierung 1517-CL-0310, davon abweichend: Da keine Daten zur Hospitalisierung vorlagen wurden keine MACE+-Analysen durchgeführt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zeit bis zum ersten MACE/MACE+

Tabelle Anhang 4G-114: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	323	31 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	39 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,191
MACE+	323	46 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	50 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,57; 1,26] p = 0,408
on-study							
MACE	323	49 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	48 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,63; 1,39] p = 0,733
MACE+	323	63 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	60 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,67; 1,37] p = 0,827

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-115: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	29 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,41; 1,23] p = 0,219

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Myokardinfarkt	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,38; 2,21] p = 0,852
Schlaganfall	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,15; 1,80] p = 0,305
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,54; 1,78] p = 0,937
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	323	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	293	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
Tod jeglicher Ursache	323	40 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	38 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,62; 1,51] p = 0,895
Myokardinfarkt	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,39; 1,86] p = 0,678
Schlaganfall	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,15; 1,78] p = 0,297
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	22 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,59; 1,84] p = 0,899
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	323	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	293	1 (0,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur Interimsanalyse der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) lagen in den Daten keine vom IDMC bewerteten MACE/MACE+ vor.

Tabelle Anhang 4G-116: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,06; 15,93] p = 0,998
MACE+	131	3 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	3 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,21; 5,26] p = 0,943
on-study							
MACE	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	2 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,05; 5,57] p = 0,577
MACE+	131	3 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	4 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,18; 3,55] p = 0,764

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-117: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Analyse	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Ereignis	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,06; 15,93] p = 0,998
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	131	2 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [0,20; 24,25] p = 0,520
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	1 (0,8)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
Tod jeglicher Ursache	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	1 (0,8)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,06; 15,93] p = 0,998
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	131	2 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [0,20; 24,21] p = 0,521
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	1 (0,8)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Studie 1517-CL-0310 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-118: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	522	57 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	66 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,64; 1,30] p = 0,601
MACE+	522	62 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	84 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,55; 1,07] p = 0,118
on-study							
MACE	522	85 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	82 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,79; 1,46] p = 0,634
MACE+	522	91 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	101 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,70; 1,23] p = 0,607
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-119: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	522	41 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	47 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,61; 1,42] p = 0,747
Myokardinfarkt	522	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,53; 2,41] p = 0,749
Schlaganfall	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,27; 1,43] p = 0,265
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	20 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,34; 1,37] p = 0,281
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,22; 3,12] p = 0,791
on-study							
Tod jeglicher Ursache	522	74 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	66 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,85; 1,64] p = 0,334
Myokardinfarkt	522	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,62; 2,55] p = 0,528
Schlaganfall	522	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,35; 1,64] p = 0,472
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	522	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	21 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,44; 1,58] p = 0,582
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,38; 4,05] p = 0,727

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-120: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	1.048	181 (17,3)	n. e. [41,9; n. e.]	1.053	197 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,85; 1,27] p = 0,694
MACE+	1.048	217 (20,7)	n. e. [41,4; n. e.]	1.053	261 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,77; 1,10] p = 0,369
on-study							
MACE	1.048	285 (27,2)	n. e. [42,9; n. e.]	1.053	267 (25,4)	n. e. [44,9; n. e.]	1,12 [0,95; 1,32] p = 0,180
MACE+	1.048	320 (30,5)	n. e. [41,4; n. e.]	1.053	326 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,87; 1,18] p = 0,905
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-121: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	1.048	126 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	146 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,77; 1,24] p = 0,850
Myokardinfarkt	1.048	58 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	57 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,80; 1,66] p = 0,452
Schlaganfall	1.048	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	29 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,60; 1,72] p = 0,967
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	1.048	72 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	92 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,63; 1,18] p = 0,351
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	1.048	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,40; 2,45] p = 0,989
on-study							
Tod jeglicher Ursache	1.048	247 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	231 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,92; 1,31] p = 0,309
Myokardinfarkt	1.048	70 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	60 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,86; 1,72] p = 0,258
Schlaganfall	1.048	34 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	37 (3,5)	n. e. [44,9; n. e.]	0,95 [0,60; 1,52] p = 0,843
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	1.048	97 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	102 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,74; 1,29] p = 0,859
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,51; 2,47] p = 0,765

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-122: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	370	68 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	76 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,77; 1,48] p = 0,710
MACE+	370	94 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	113 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,73; 1,25] p = 0,738
on-study							
MACE	370	112 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	102 (27,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,95; 1,63] p = 0,105
MACE+	370	136 (36,8)	n. e. [35,8; n. e.]	370	134 (36,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,89; 1,43] p = 0,331
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-123: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	370	40 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,81; 1,96] p = 0,307
Myokardinfarkt	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,59; 1,53] p = 0,843
Schlaganfall	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [0,71; 5,37] p = 0,197
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	54 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,49; 1,15] p = 0,191
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,26; 2,61] p = 0,745
on-study							
Tod jeglicher Ursache	370	92 (24,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	72 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,08; 2,01] p = 0,013
Myokardinfarkt	370	37 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	41 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,65; 1,58] p = 0,945
Schlaganfall	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,80 [0,74; 4,34] p = 0,192
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	54 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,57; 1,28] p = 0,458
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,41; 2,94] p = 0,843

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-124: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	414	65 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	59 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,88; 1,77] p = 0,219
MACE+	414	72 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	66 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,88; 1,72] p = 0,228
on-study							
MACE	414	87 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	71 (16,9)	n. e. [26,7; n. e.]	1,32 [0,96; 1,81] p = 0,086
MACE+	414	95 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	79 (18,8)	28,5 [26,7; n. e.]	1,31 [0,97; 1,76] p = 0,083
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-125: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	414	57 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	45 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,99; 2,17] p = 0,056
Myokardinfarkt	414	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	22 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,31; 1,25] p = 0,183
Schlaganfall	414	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,24; 3,34] p = 0,871
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	414	16 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,91; 4,66] p = 0,084
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,14; 2,26] p = 0,421
on-study							
Tod jeglicher Ursache	414	79 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	60 (14,3)	n. e. [26,7; n. e.]	1,45 [1,03; 2,03] p = 0,032
Myokardinfarkt	414	17 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	23 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,42; 1,47] p = 0,452
Schlaganfall	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,27; 2,91] p = 0,844
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	414	18 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	11 (2,6)	28,5 [n. e.; n. e.]	1,94 [0,90; 4,20] p = 0,093
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,13; 2,14] p = 0,377

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-126: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	204	8 (3,9)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
MACE	204	9 (4,4)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-127: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	204	4 (2,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	204	2 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	204	4 (2,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
Tod jeglicher Ursache	204	5 (2,5)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	204	2 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	204	4 (2,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-128: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	150	4 (2,7)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
MACE+	150	7 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,54; 6,31] p = 0,327
on-study							
MACE	150	4 (2,7)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
MACE+	150	7 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,54; 6,32] p = 0,326

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-129: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	150	1 (0,7)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	150	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	2 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,27; 9,72] p = 0,595
on-study							
Tod jeglicher Ursache	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	150	1 (0,7)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris	150	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	2 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,27; 9,71] p = 0,596

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Studie 1517-CL-0307 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-130: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
MACE	97	3 (3,1)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
MACE	97	3 (3,1)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-131: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten MACE/MACE+“ (Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Tod jeglicher Ursache	97	1 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	97	2 (2,1)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
on-study							
Tod jeglicher Ursache	97	1 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Myokardinfarkt	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Schlaganfall	97	2 (2,1)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

DD-Patienten – on-study

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Tod jeglicher Ursache on-study

In der Safety-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) verstarben im Roxadustat-Arm 24,9 % (92/370) der Patienten an jeglicher Ursache on-study, sowie 19,5 % (72/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache on-study wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,48 (95 %-KI [1,08; 2,01], p = 0,013) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Tod jeglicher Ursache on-study

In der Safety-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) verstarben im Roxadustat-Arm 19,1 % (79/414) der Patienten an jeglicher Ursache on-study, sowie 14,3 % (60/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache on-study wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,45 (95 %-KI [1,03; 2,03], p = 0,032) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

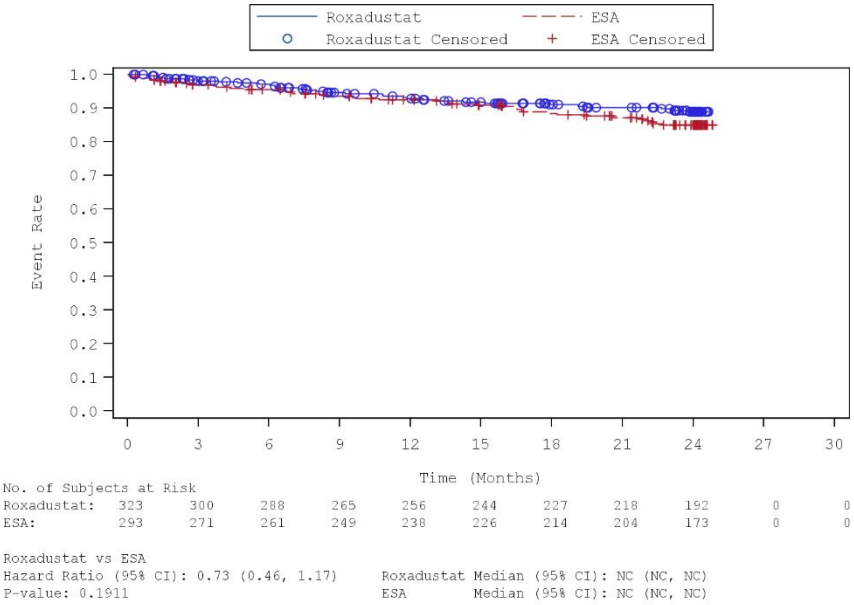


Abbildung Anhang 4G-160: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

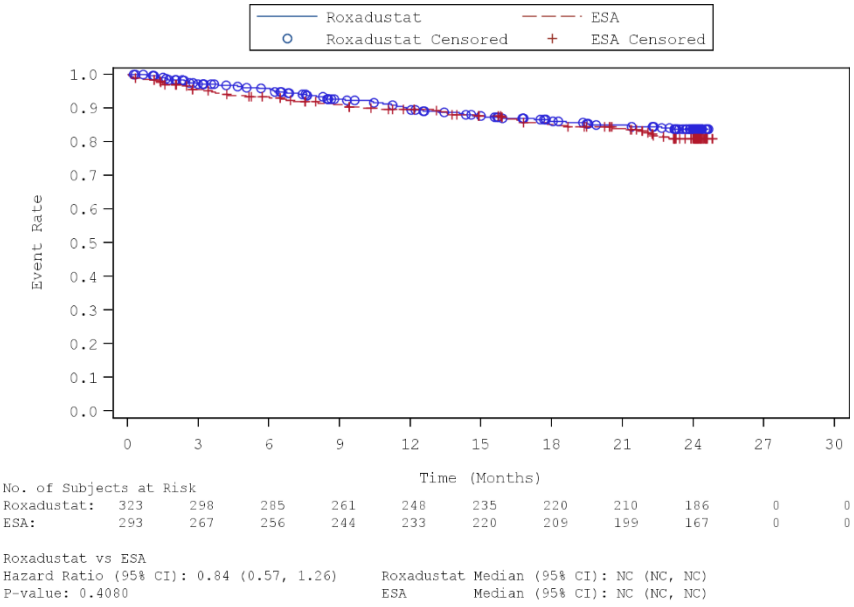


Abbildung Anhang 4G-161: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

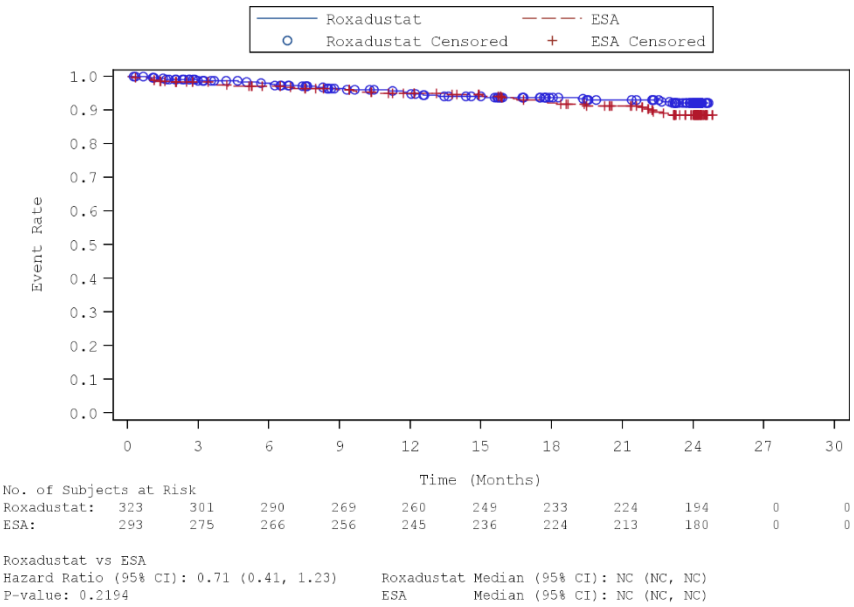


Abbildung Anhang 4G-162: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

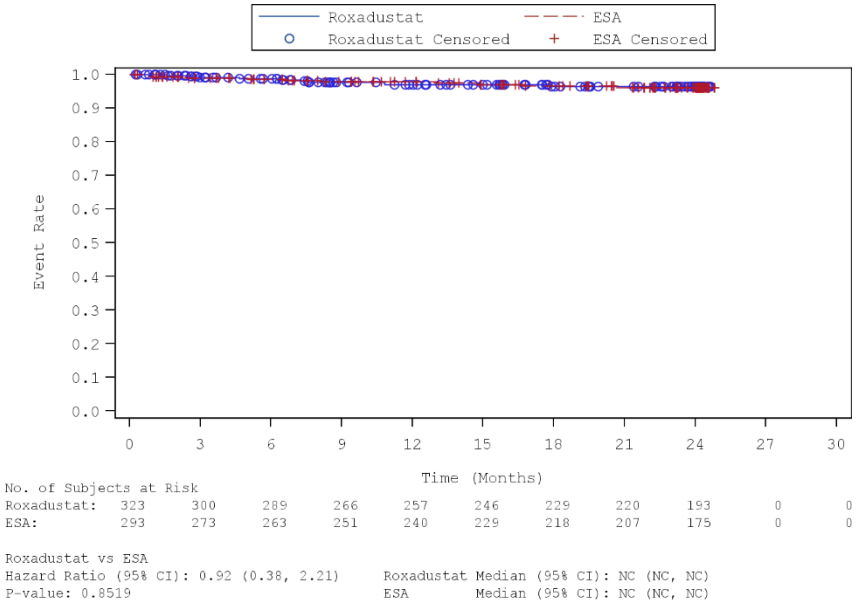


Abbildung Anhang 4G-163: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

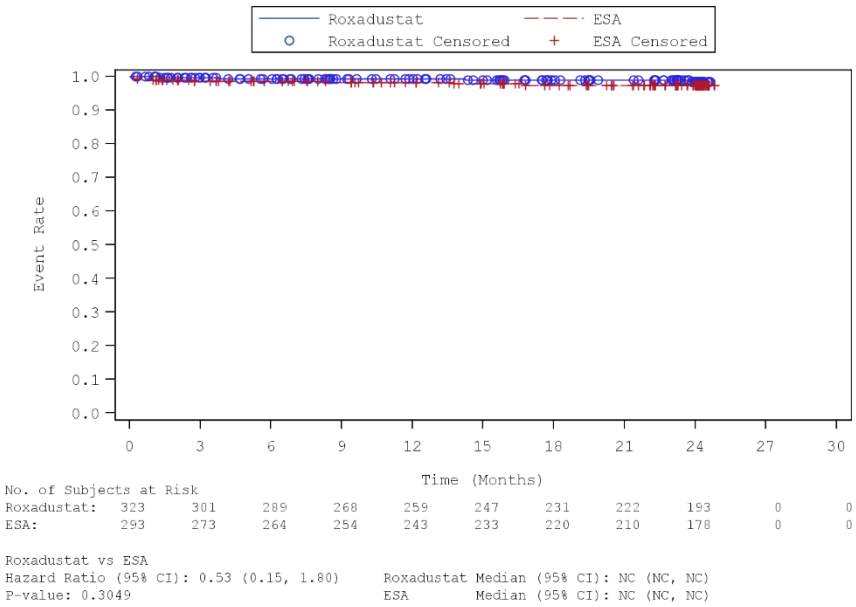


Abbildung Anhang 4G-164: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

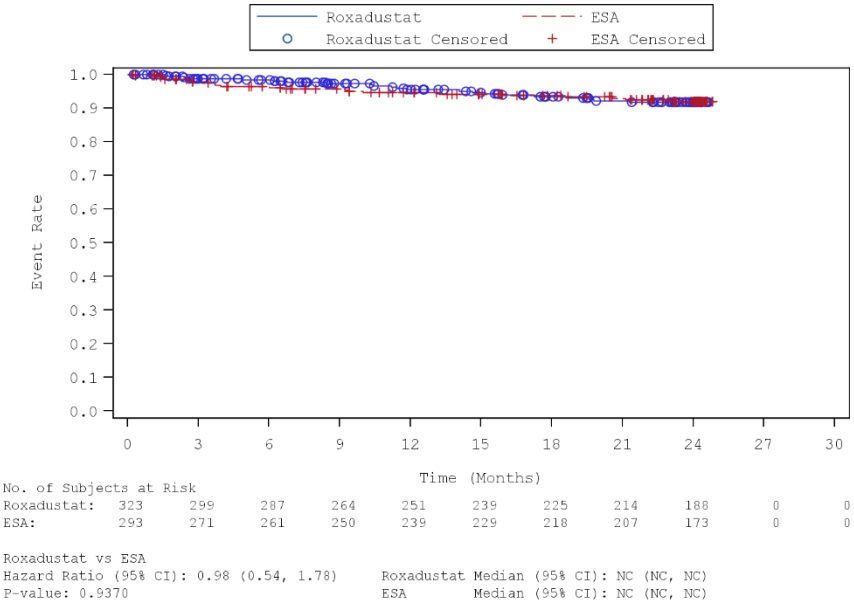


Abbildung Anhang 4G-165: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

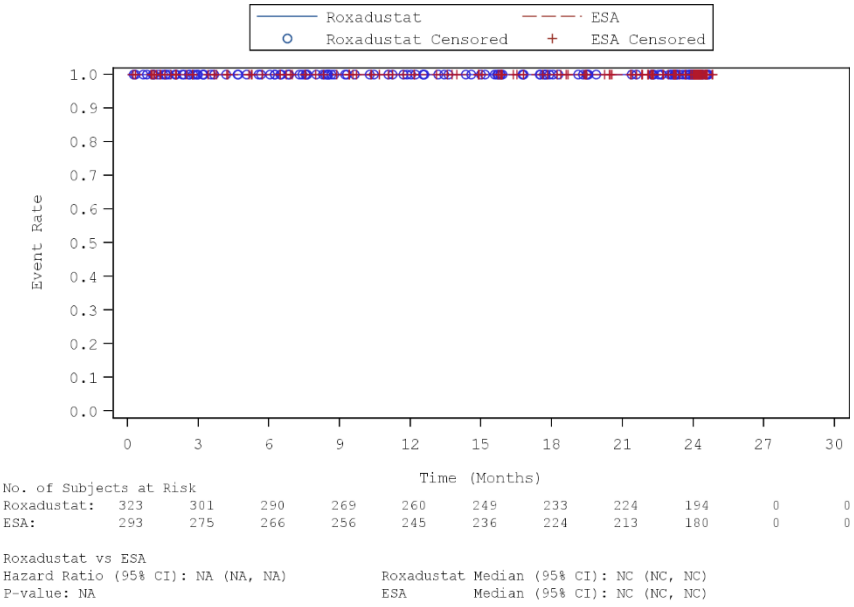


Abbildung Anhang 4G-166: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

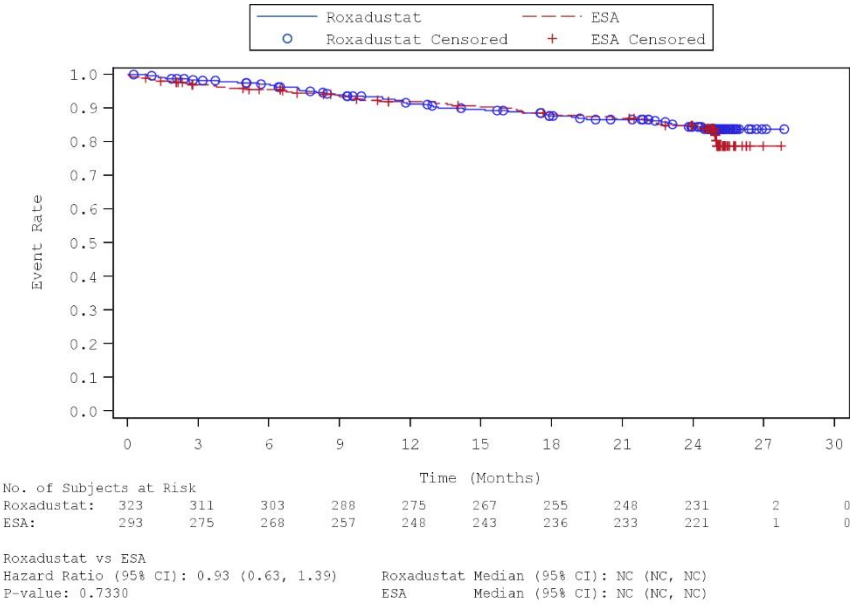


Abbildung Anhang 4G-167: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

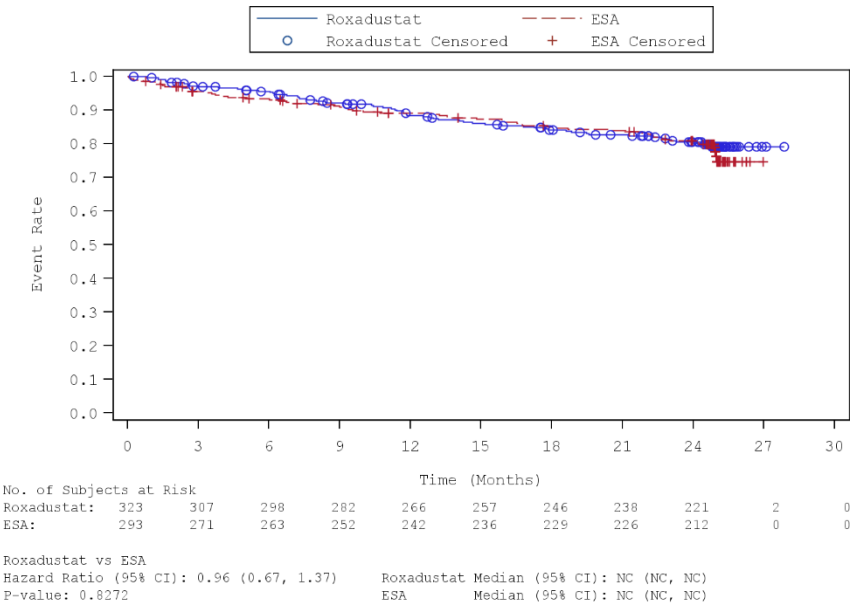


Abbildung Anhang 4G-168: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

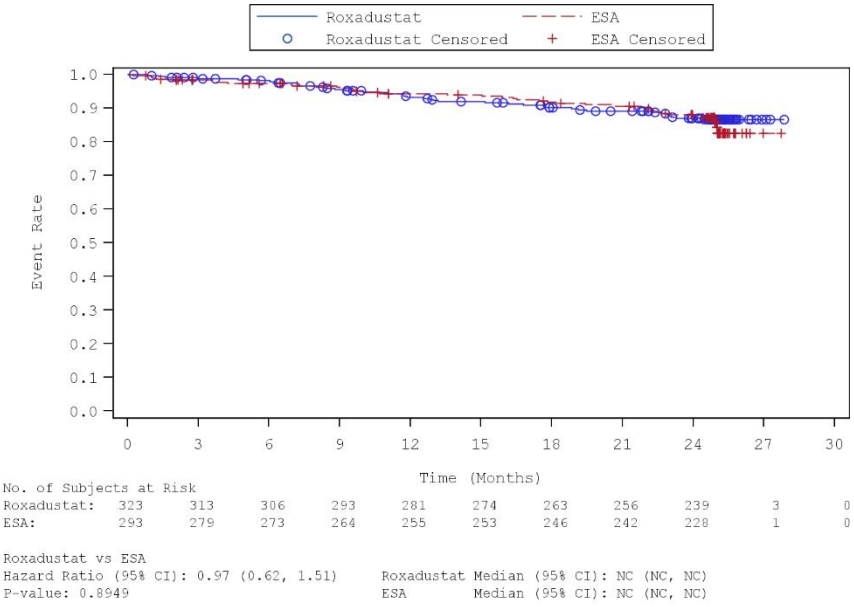


Abbildung Anhang 4G-169: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

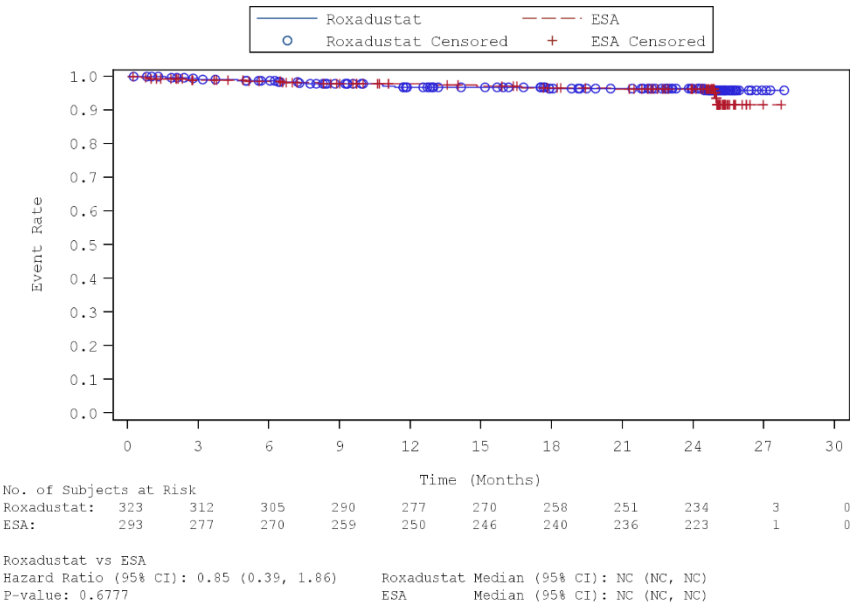


Abbildung Anhang 4G-170: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

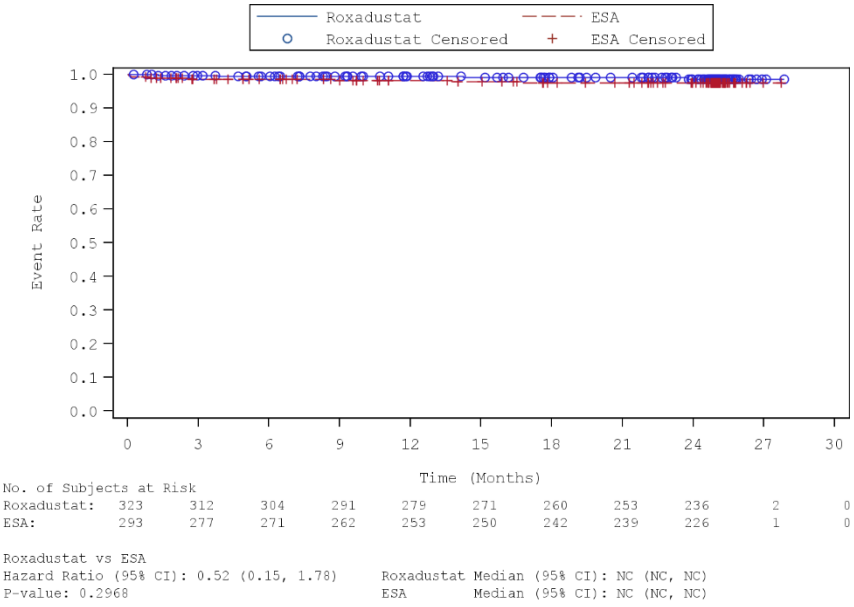


Abbildung Anhang 4G-171: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

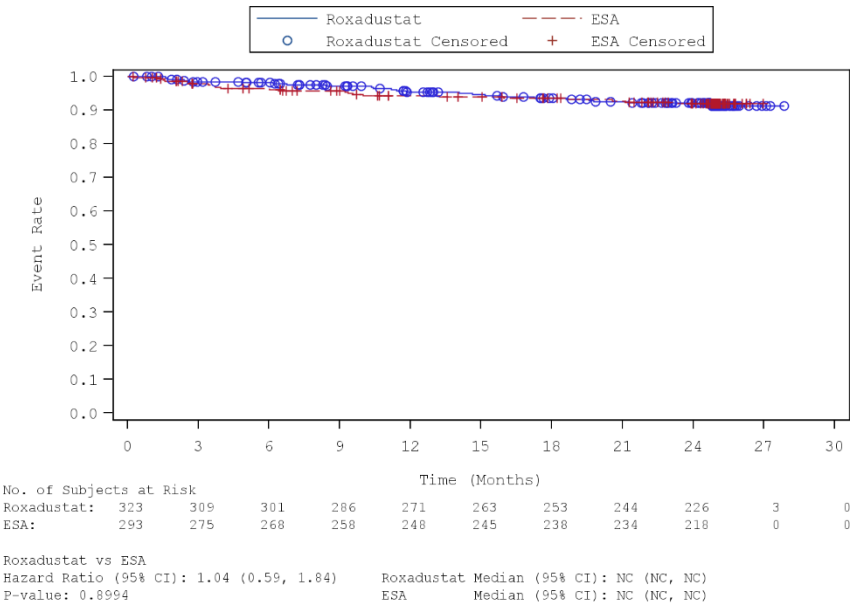


Abbildung Anhang 4G-172: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

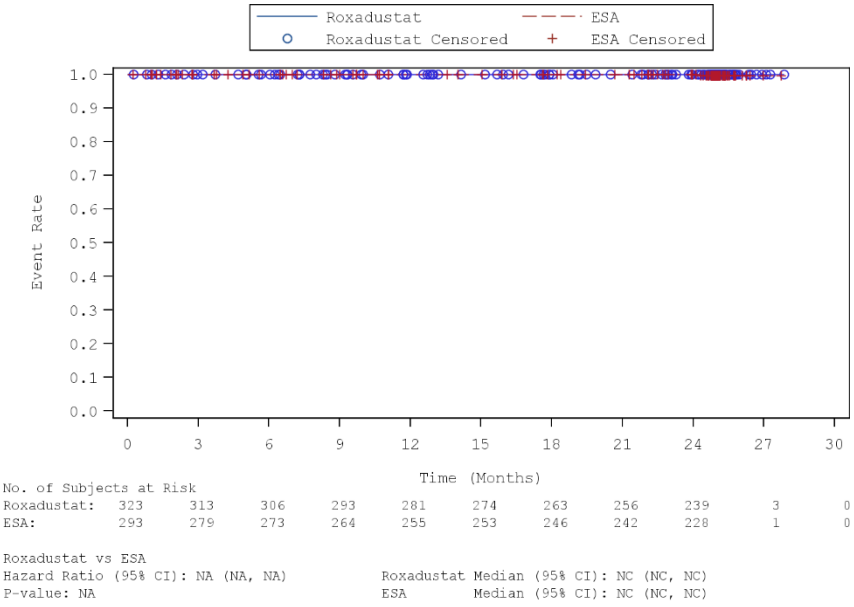


Abbildung Anhang 4G-173: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

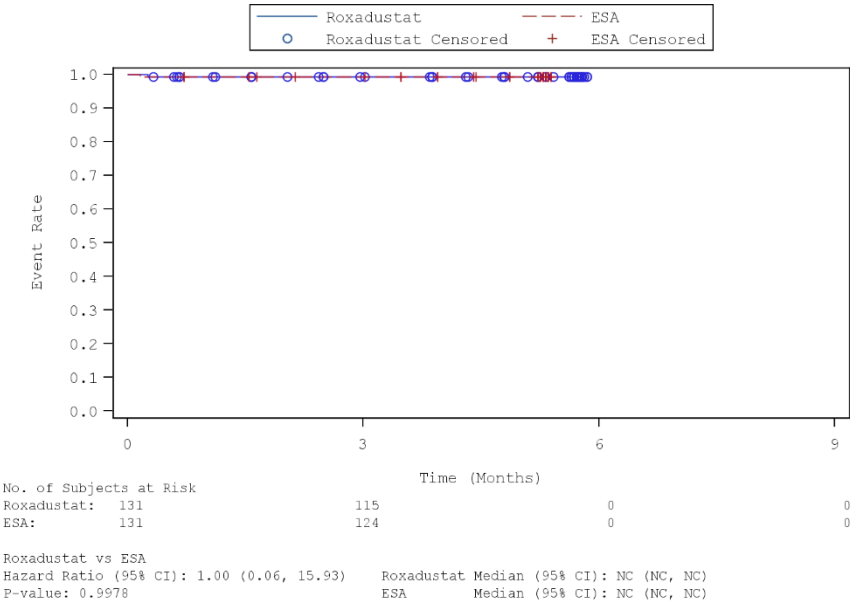


Abbildung Anhang 4G-174: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

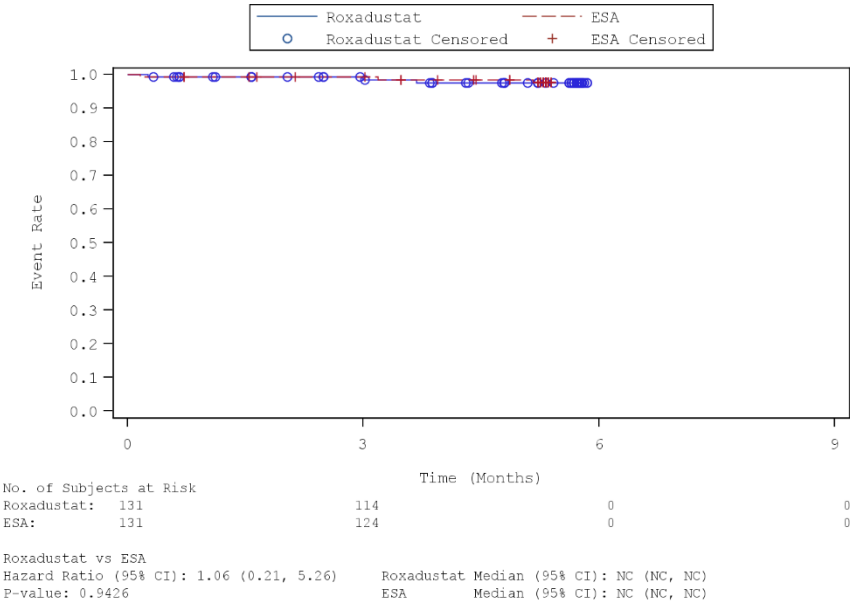


Abbildung Anhang 4G-175: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

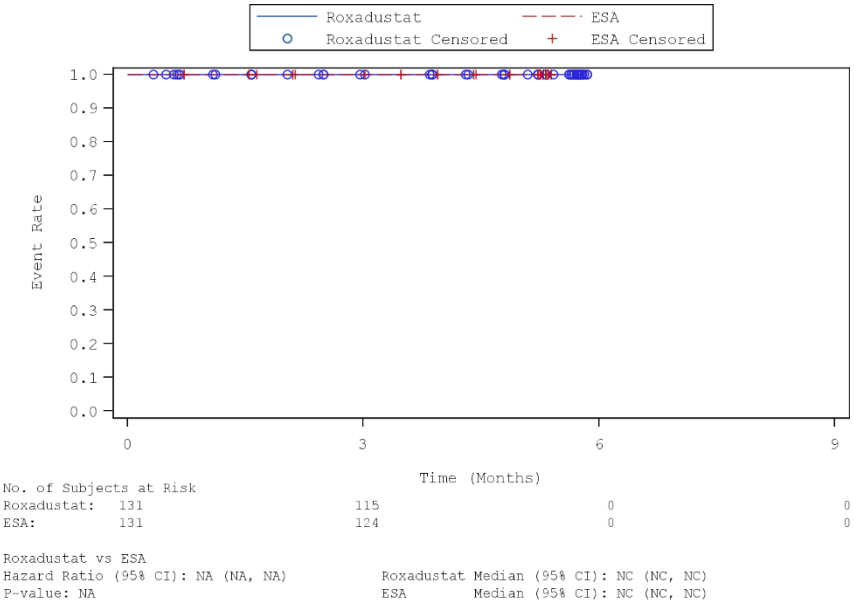


Abbildung Anhang 4G-176: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

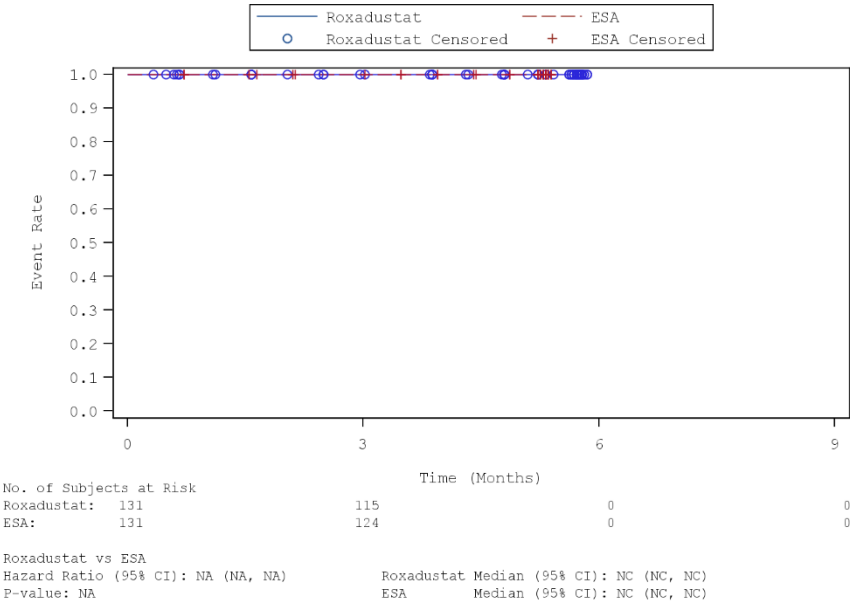


Abbildung Anhang 4G-177: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

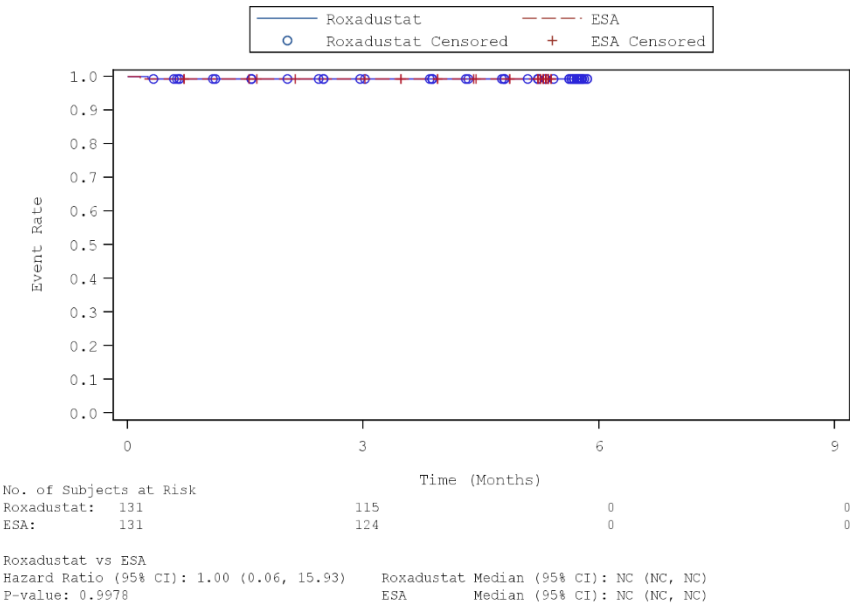


Abbildung Anhang 4G-178: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

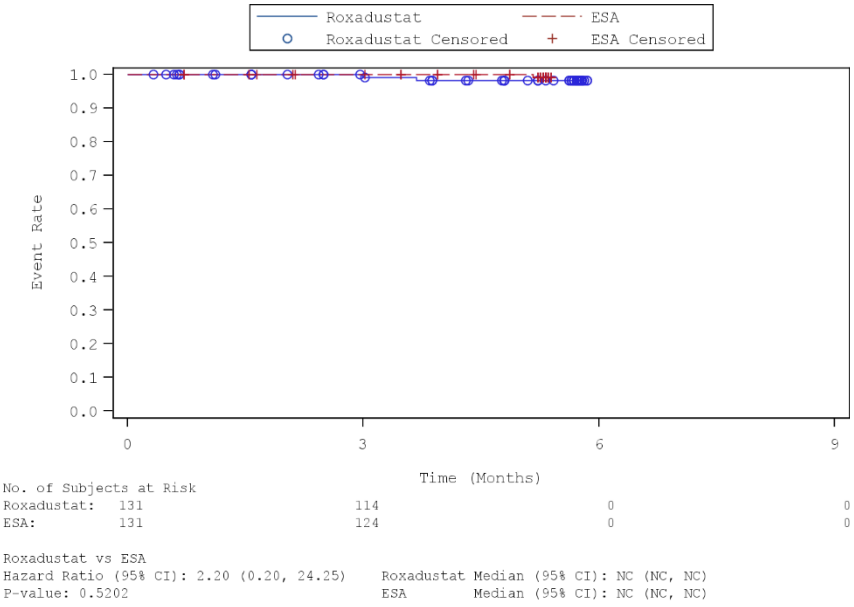


Abbildung Anhang 4G-179: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

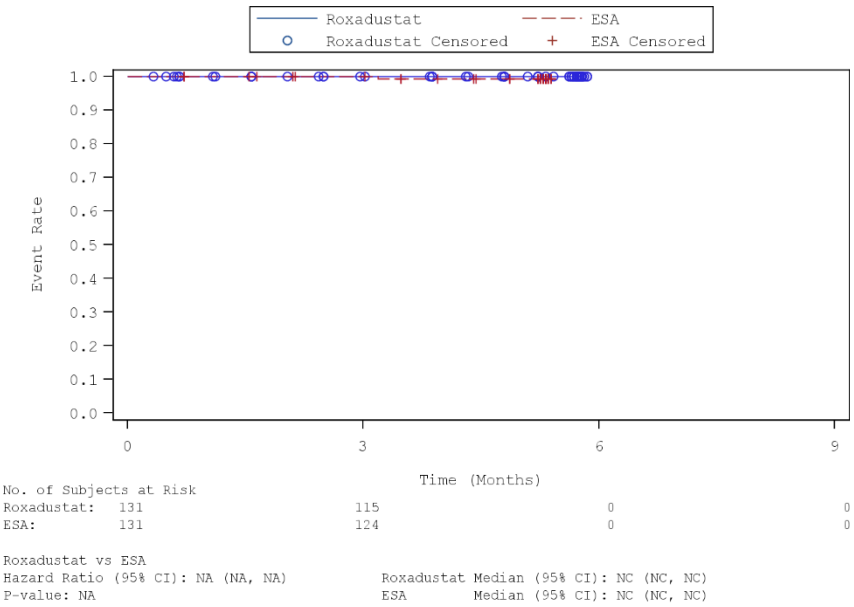


Abbildung Anhang 4G-180: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

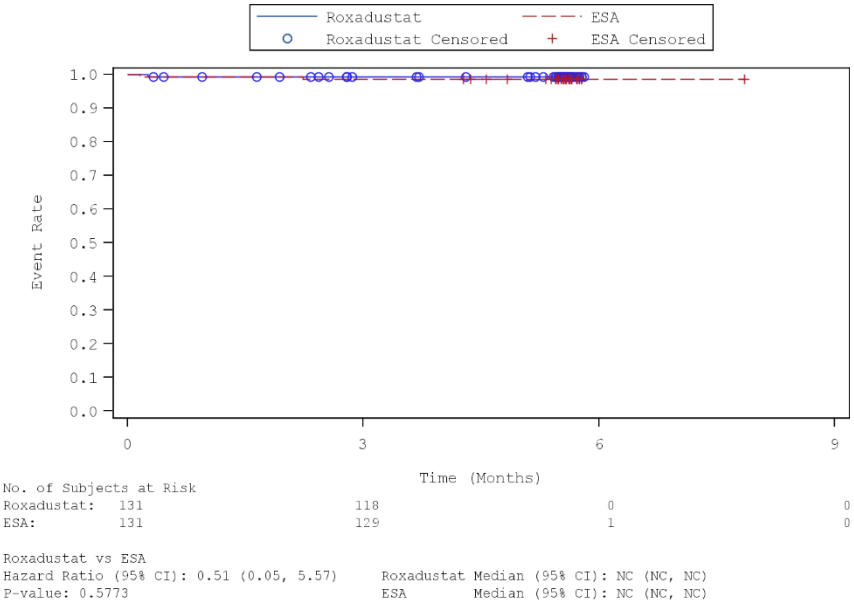


Abbildung Anhang 4G-181: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

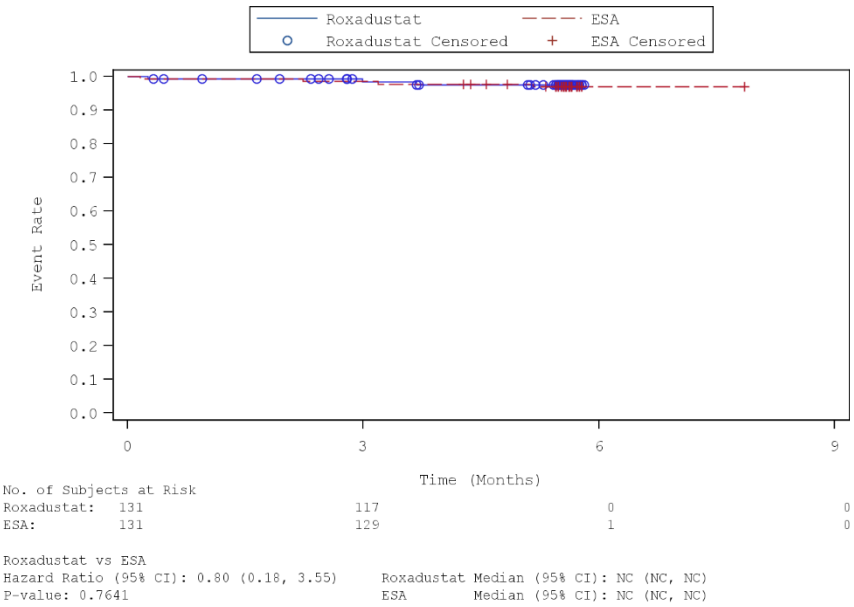


Abbildung Anhang 4G-182: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

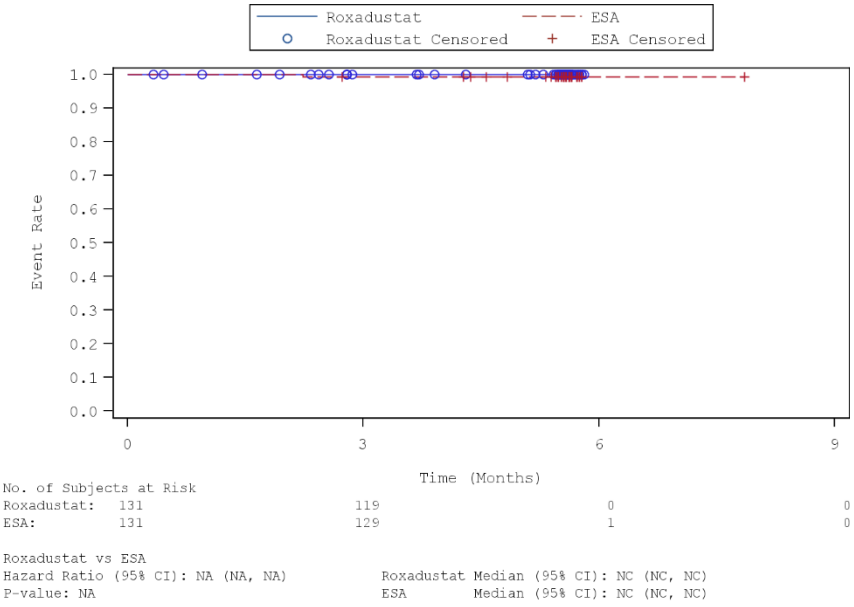


Abbildung Anhang 4G-183: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

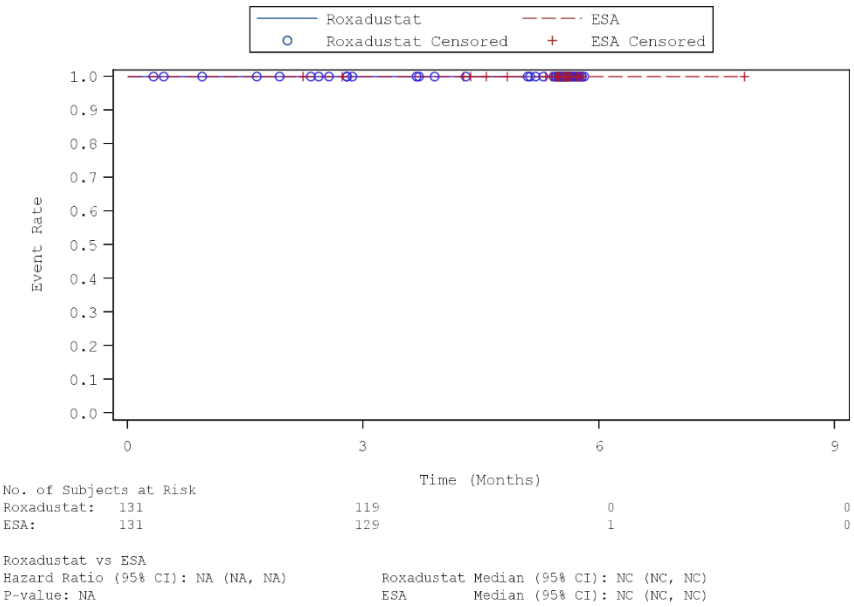


Abbildung Anhang 4G-184: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

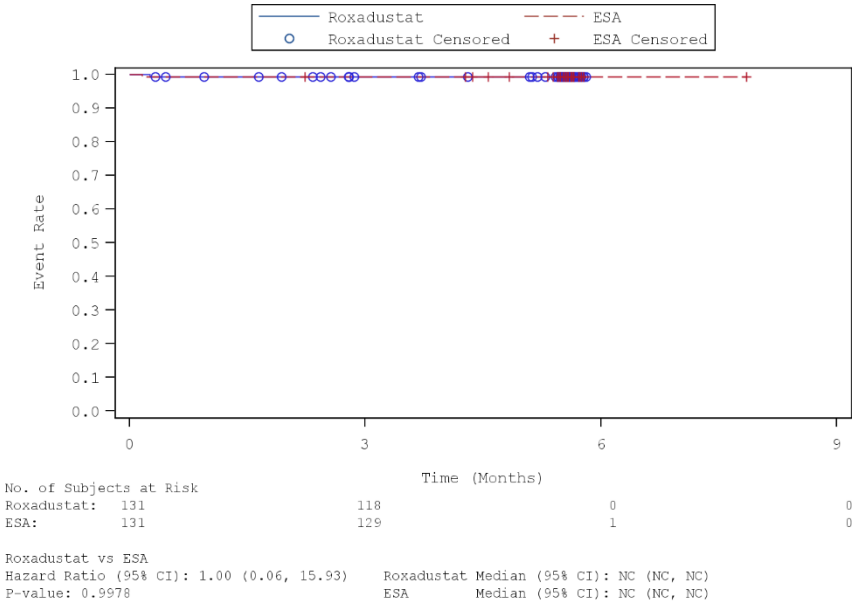


Abbildung Anhang 4G-185: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

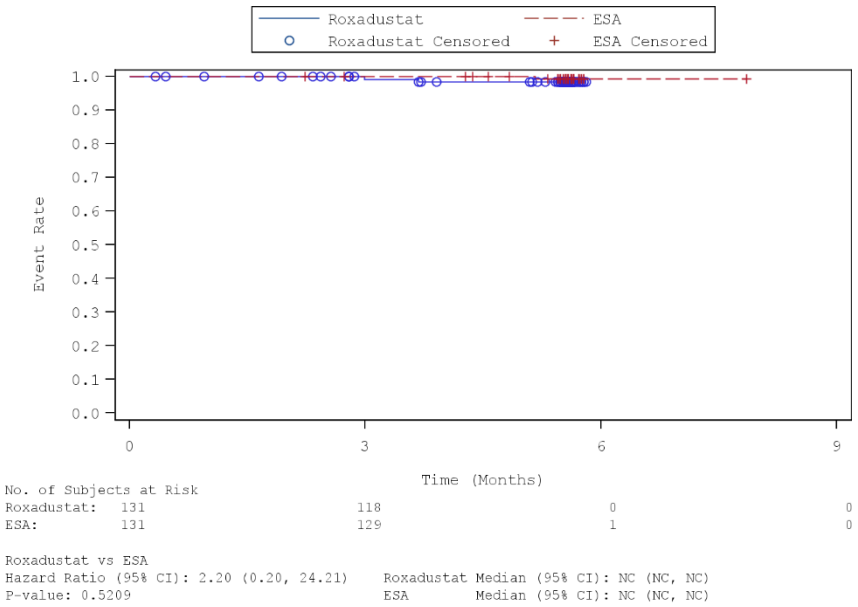


Abbildung Anhang 4G-186: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

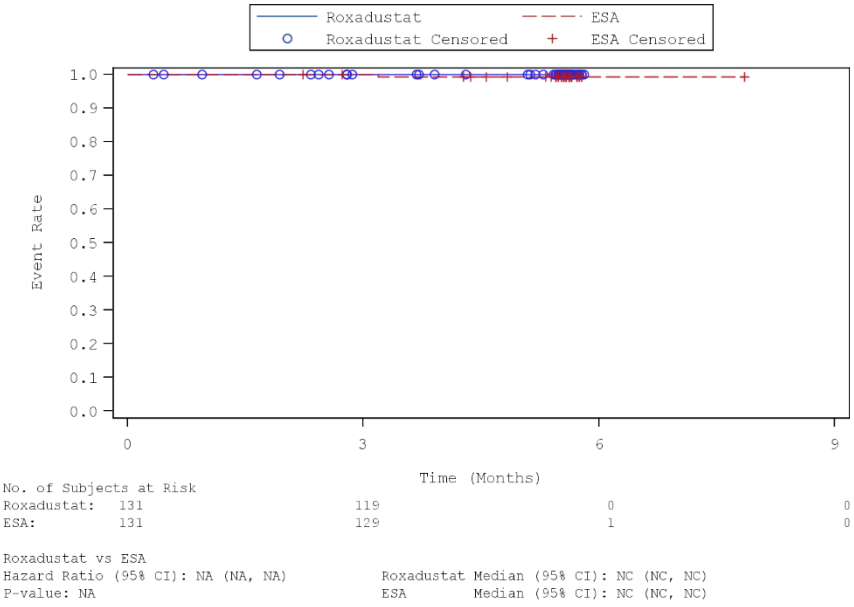


Abbildung Anhang 4G-187: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

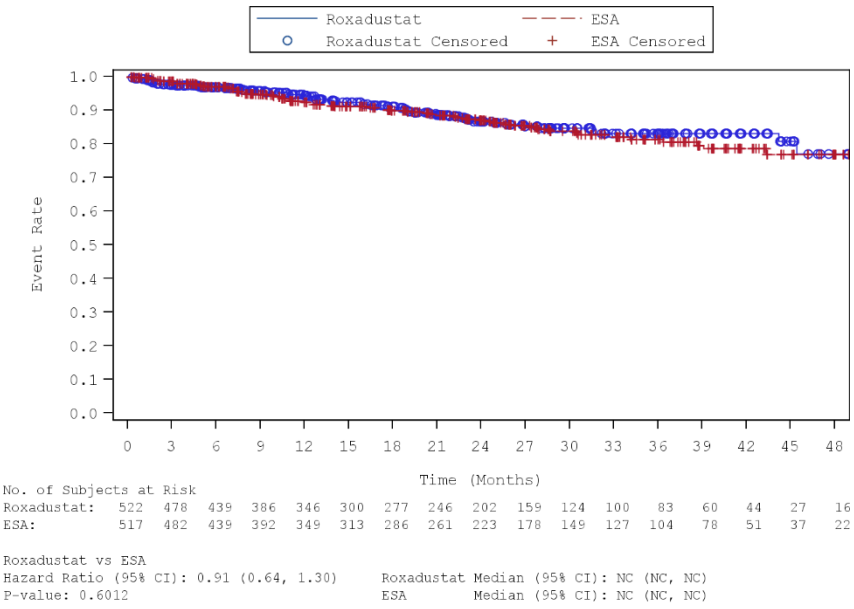


Abbildung Anhang 4G-188: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

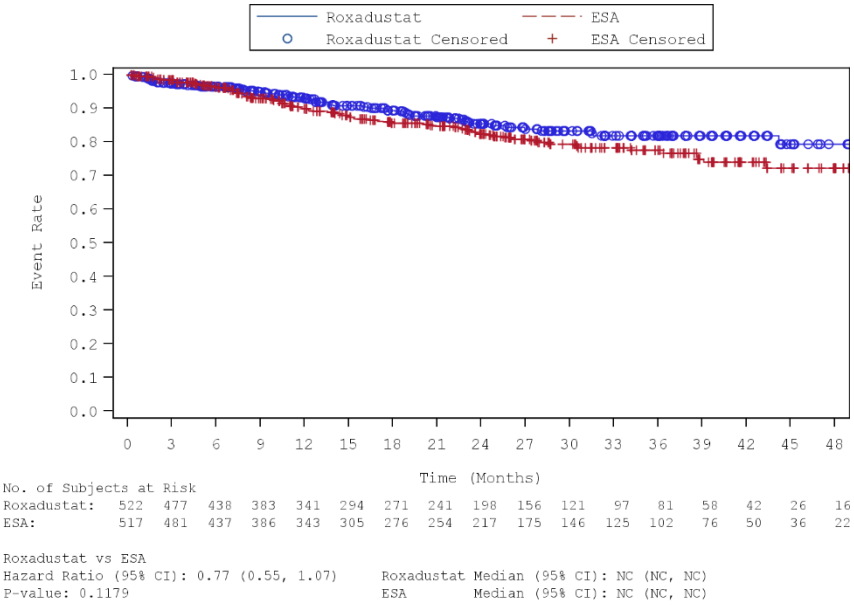


Abbildung Anhang 4G-189: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

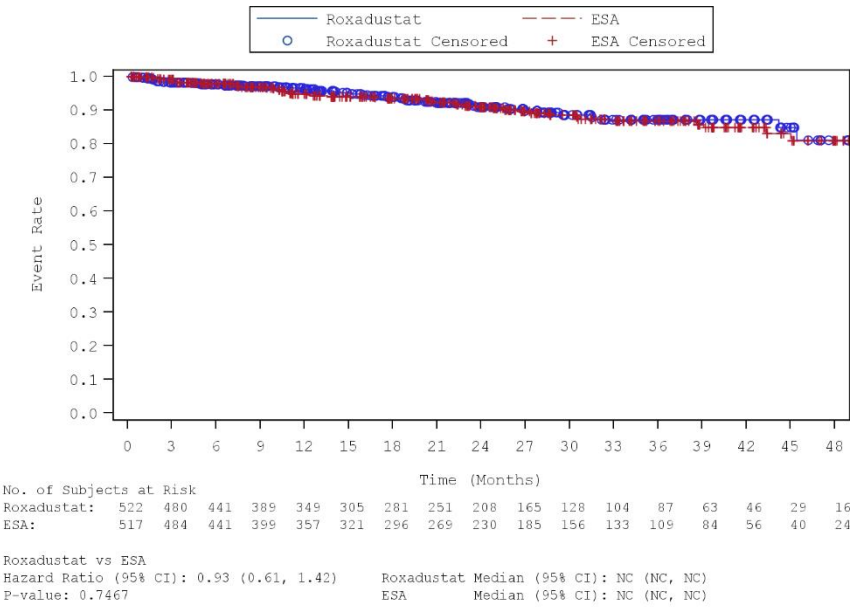


Abbildung Anhang 4G-190: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

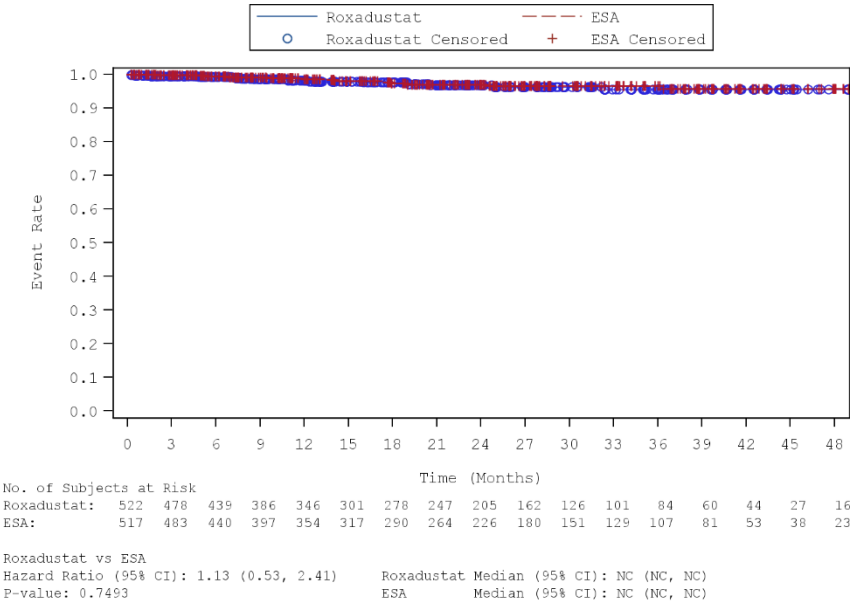


Abbildung Anhang 4G-191: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

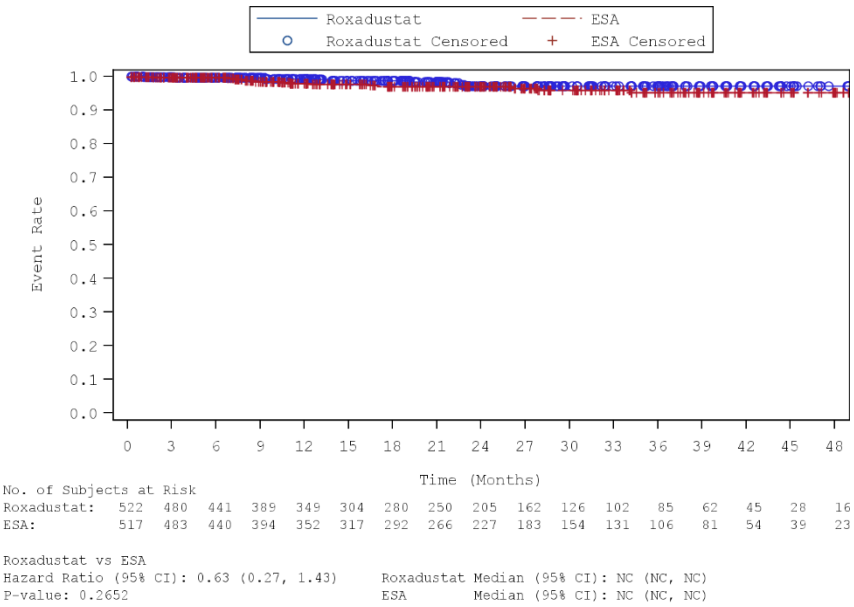


Abbildung Anhang 4G-192: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

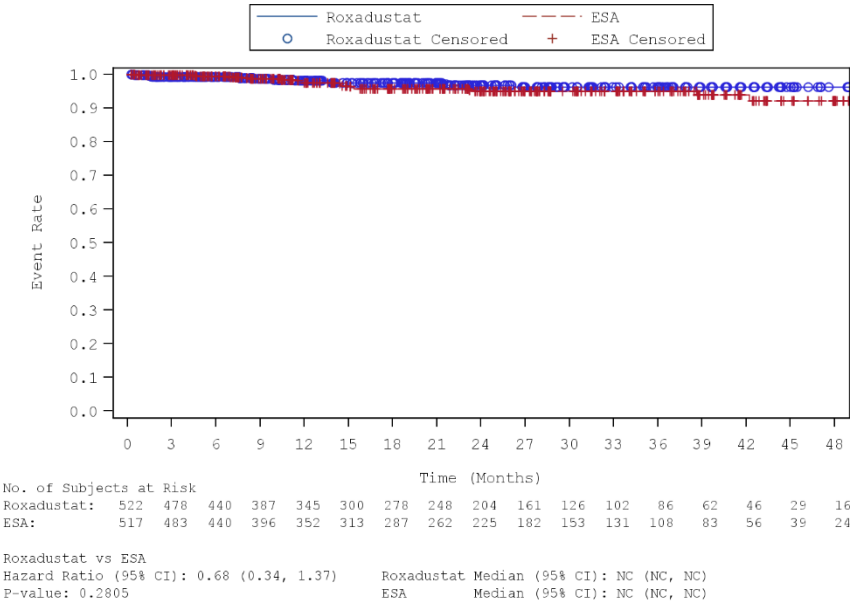


Abbildung Anhang 4G-193: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

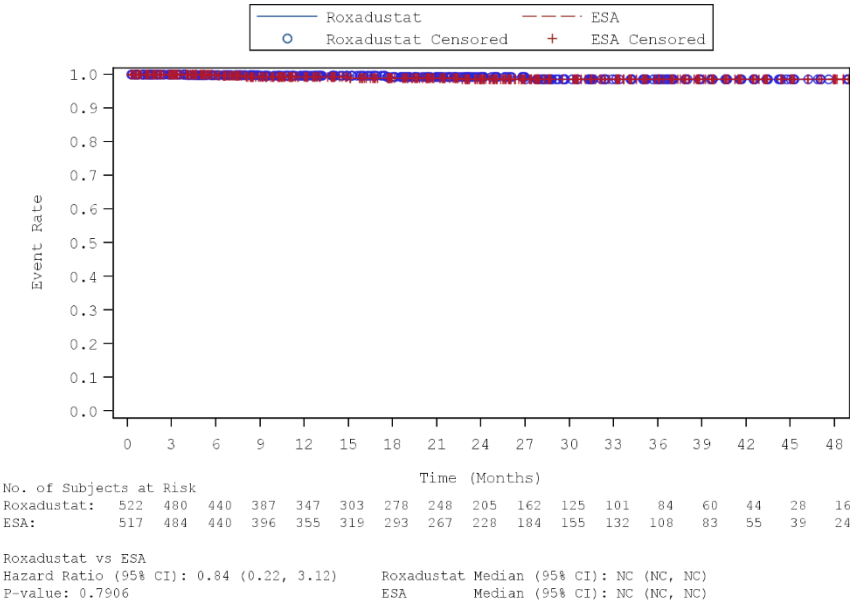


Abbildung Anhang 4G-194: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

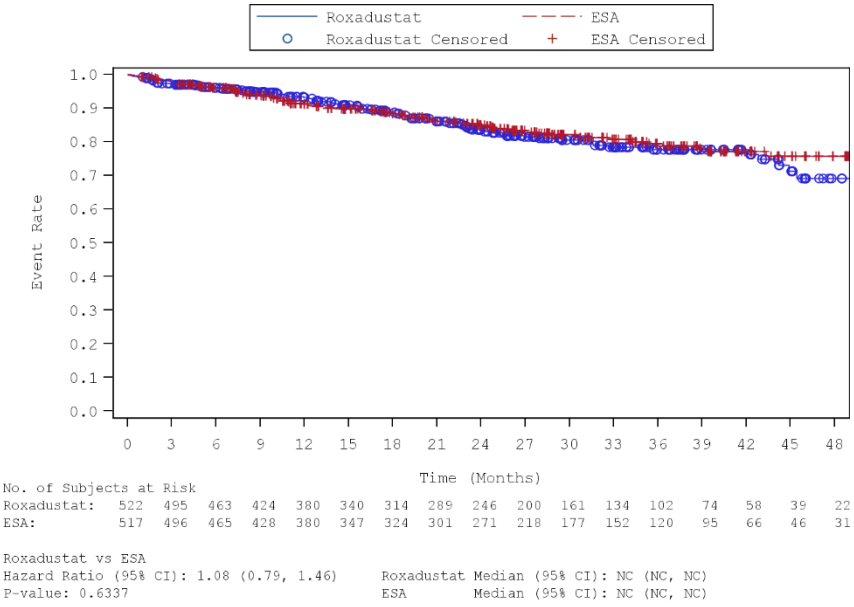


Abbildung Anhang 4G-195: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

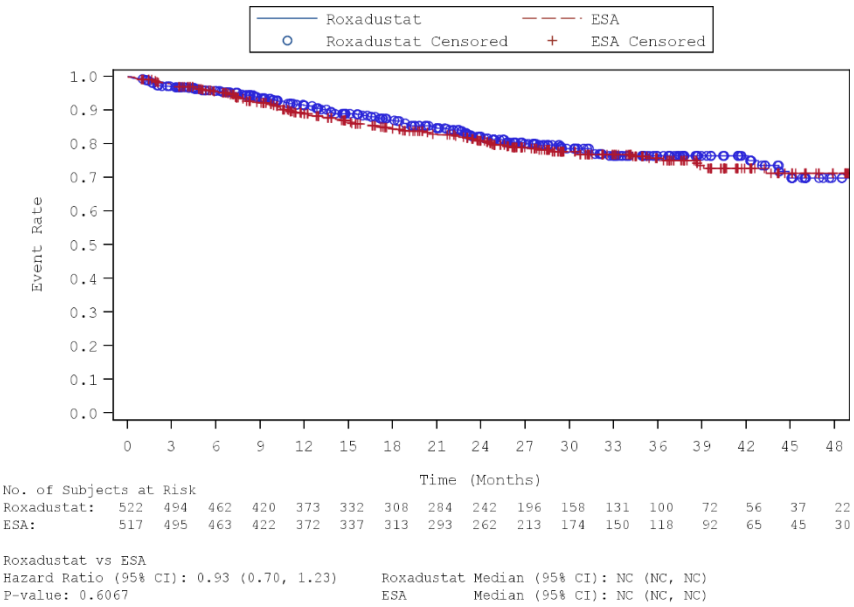


Abbildung Anhang 4G-196: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

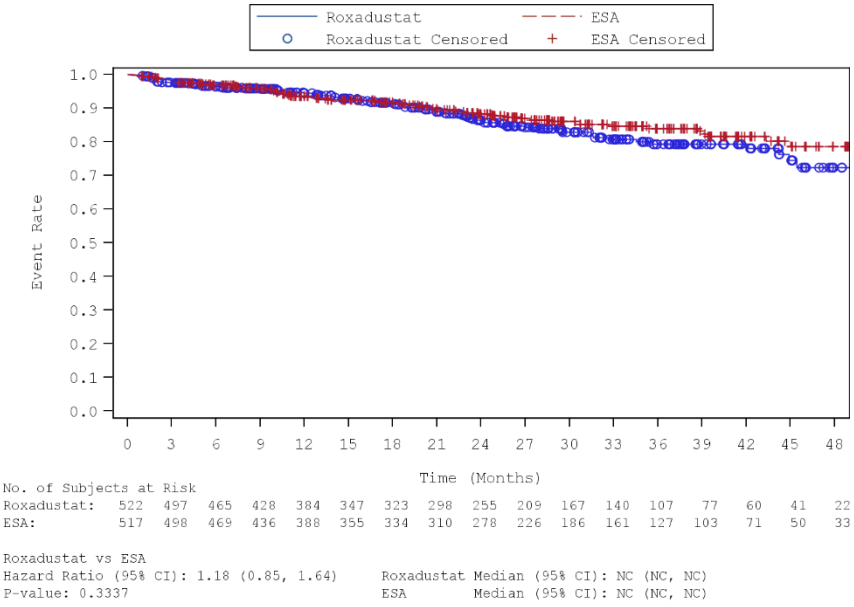


Abbildung Anhang 4G-197: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

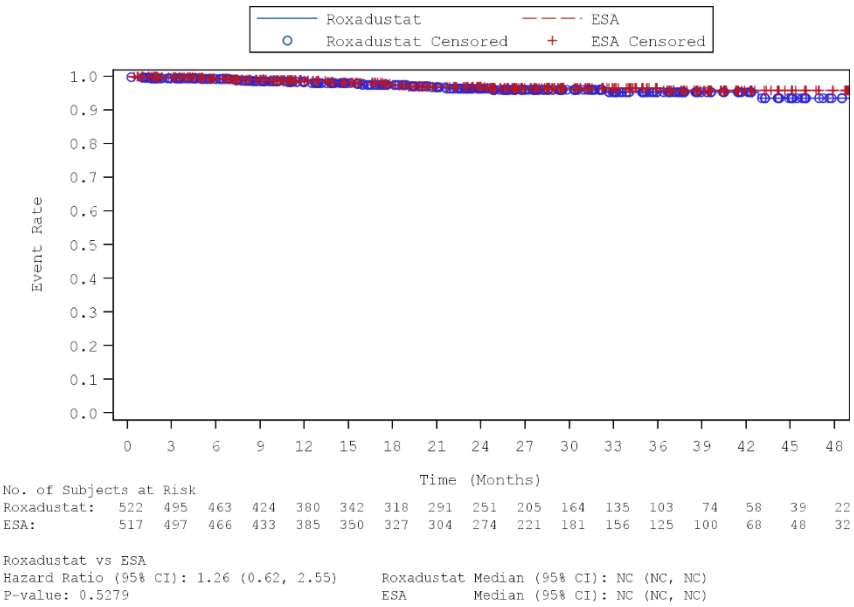


Abbildung Anhang 4G-198: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

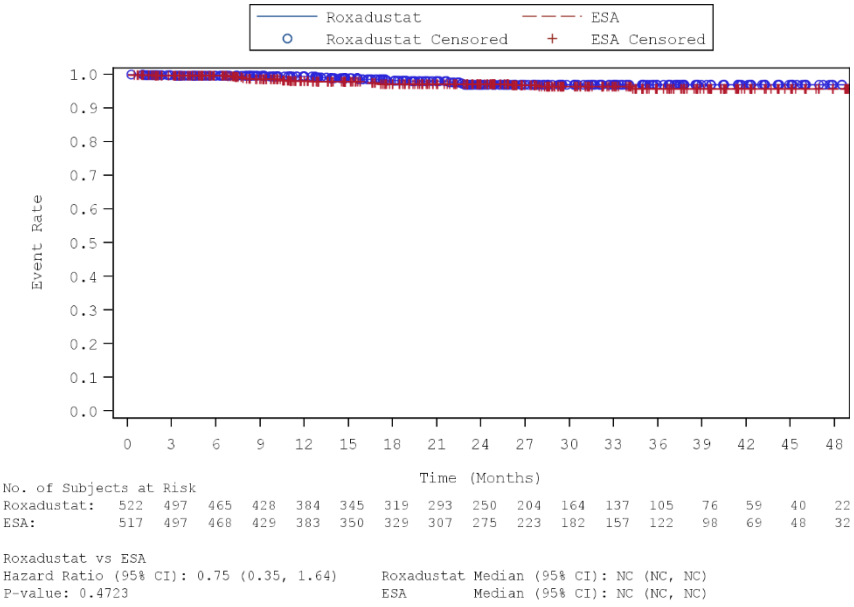


Abbildung Anhang 4G-199: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

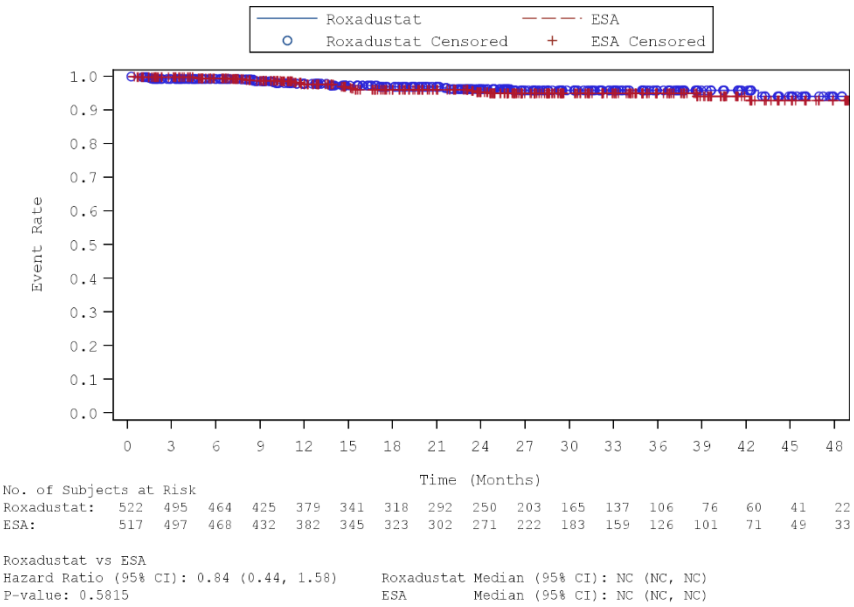


Abbildung Anhang 4G-200: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

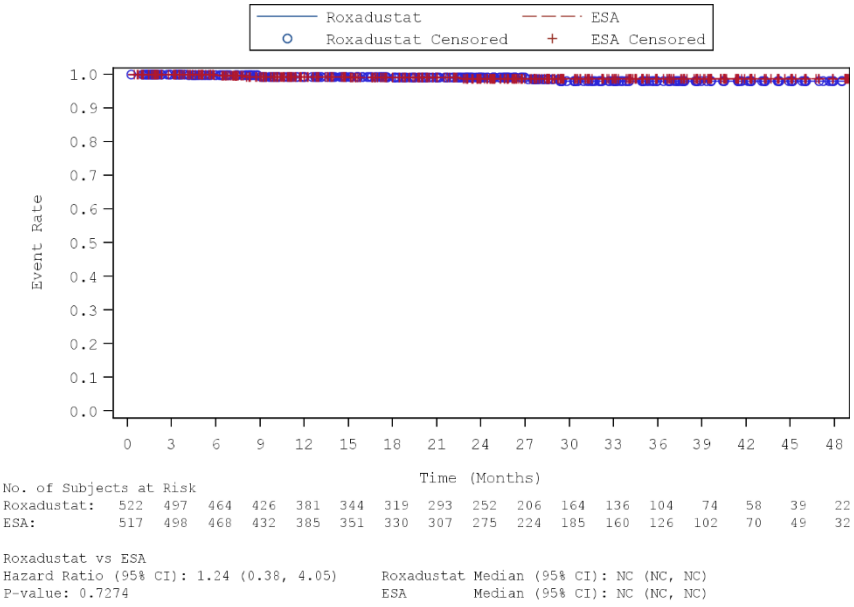


Abbildung Anhang 4G-201: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

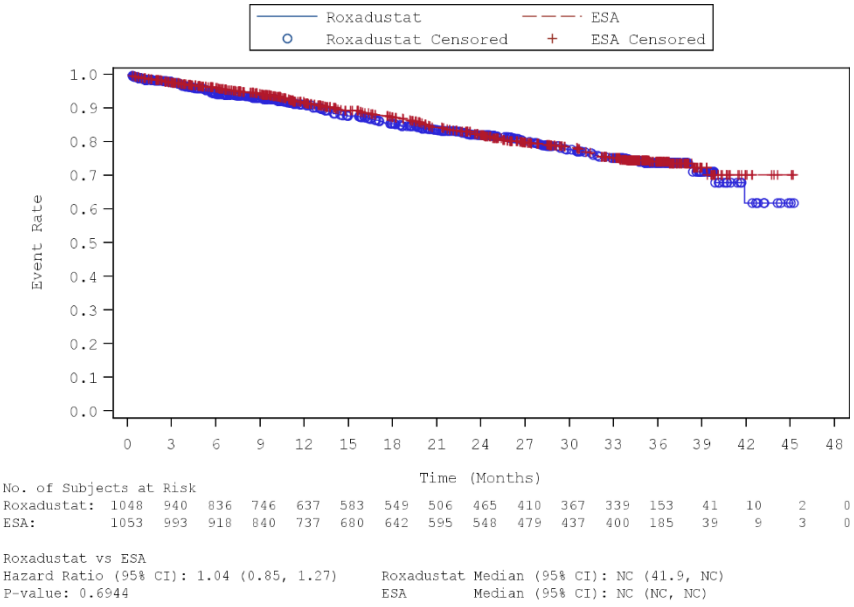


Abbildung Anhang 4G-202: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

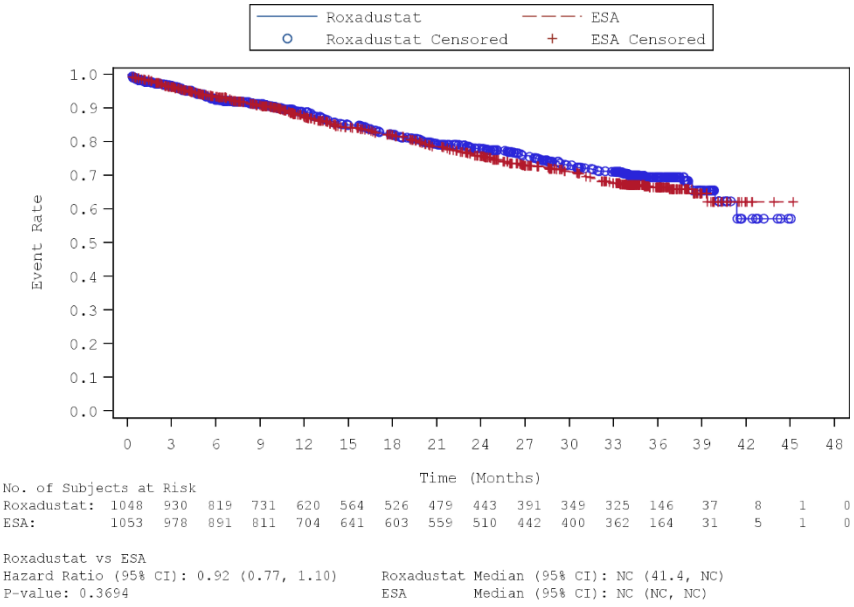


Abbildung Anhang 4G-203: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

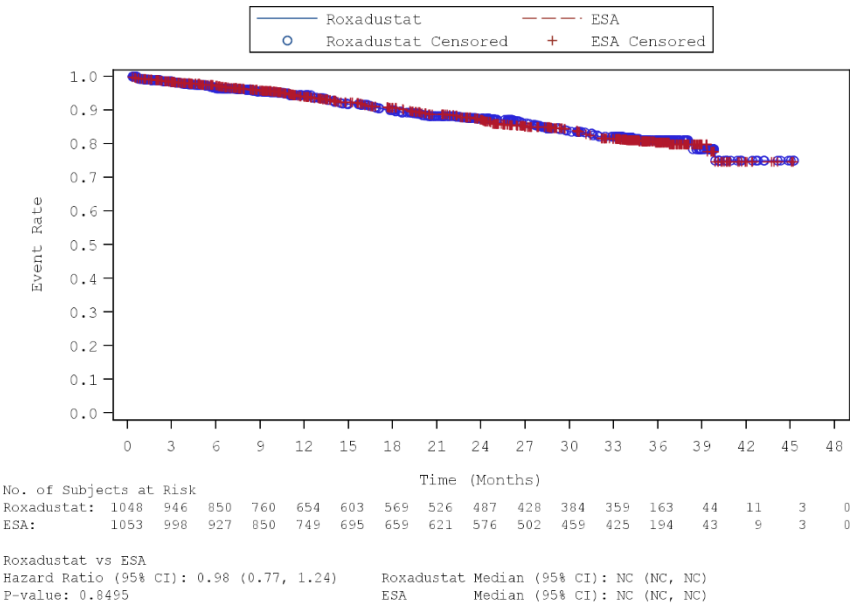


Abbildung Anhang 4G-204: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

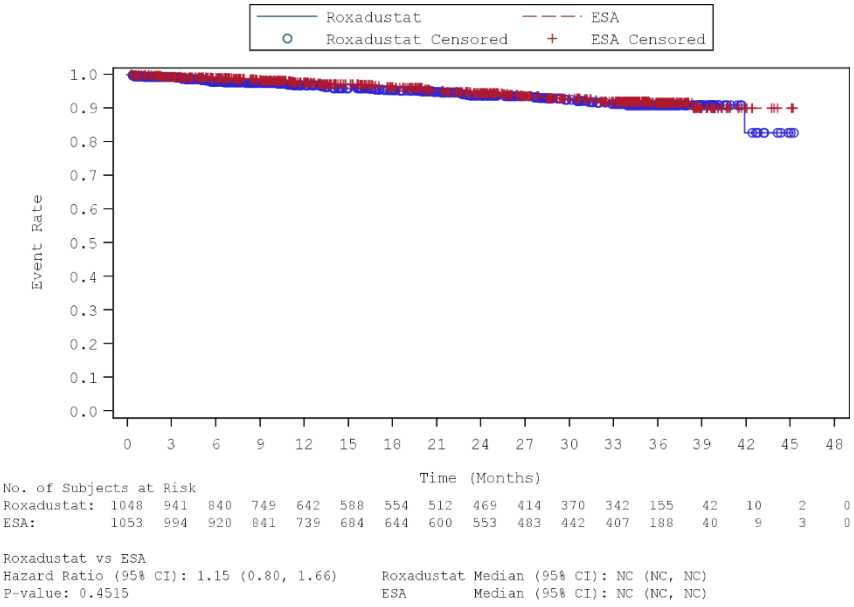


Abbildung Anhang 4G-205: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

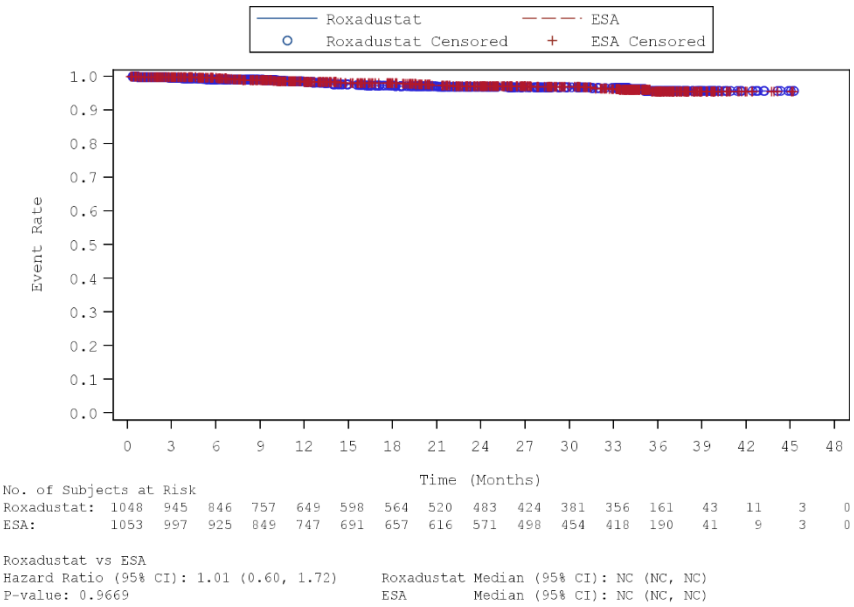


Abbildung Anhang 4G-206: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

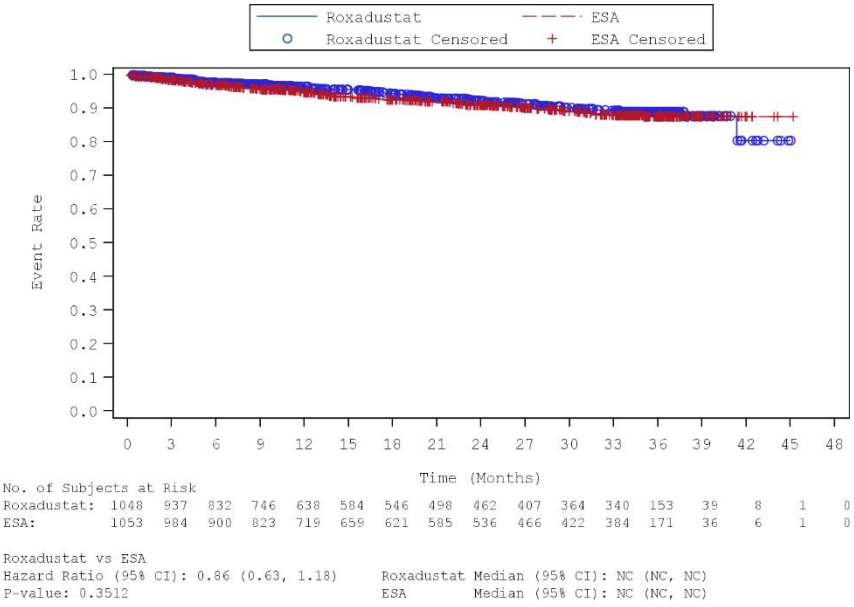


Abbildung Anhang 4G-207: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

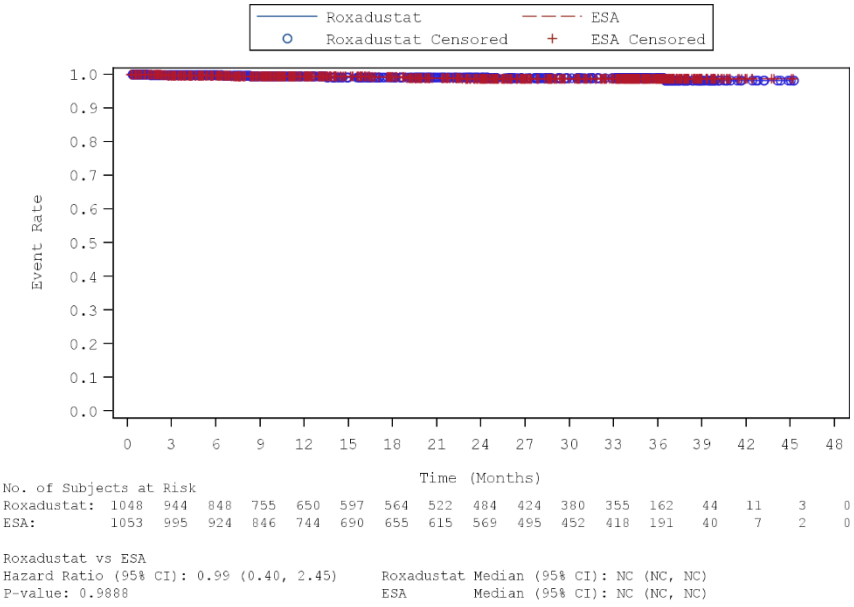


Abbildung Anhang 4G-208: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

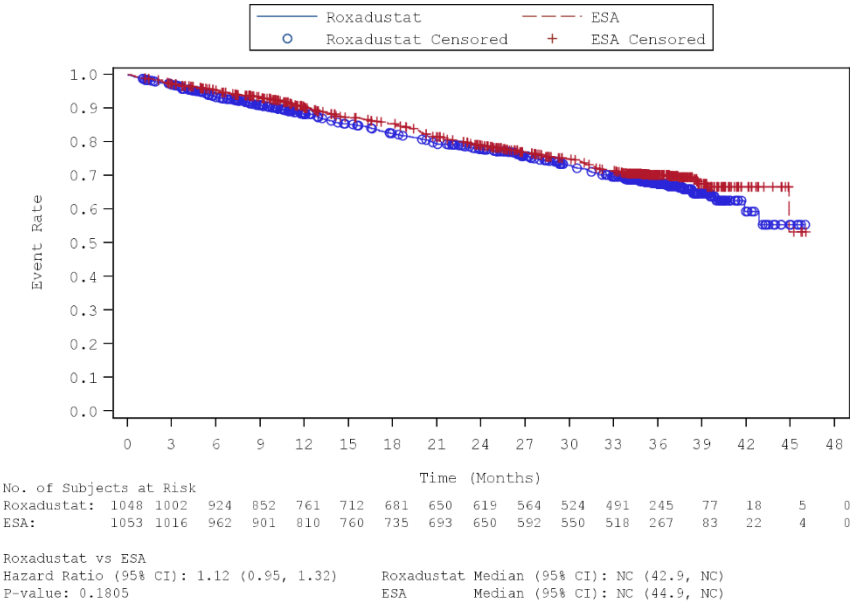


Abbildung Anhang 4G-209: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

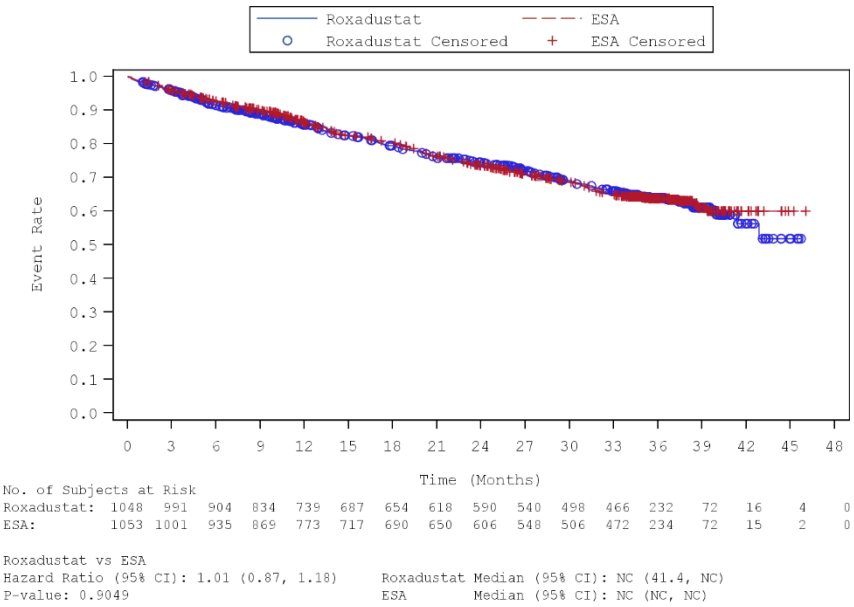


Abbildung Anhang 4G-210: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

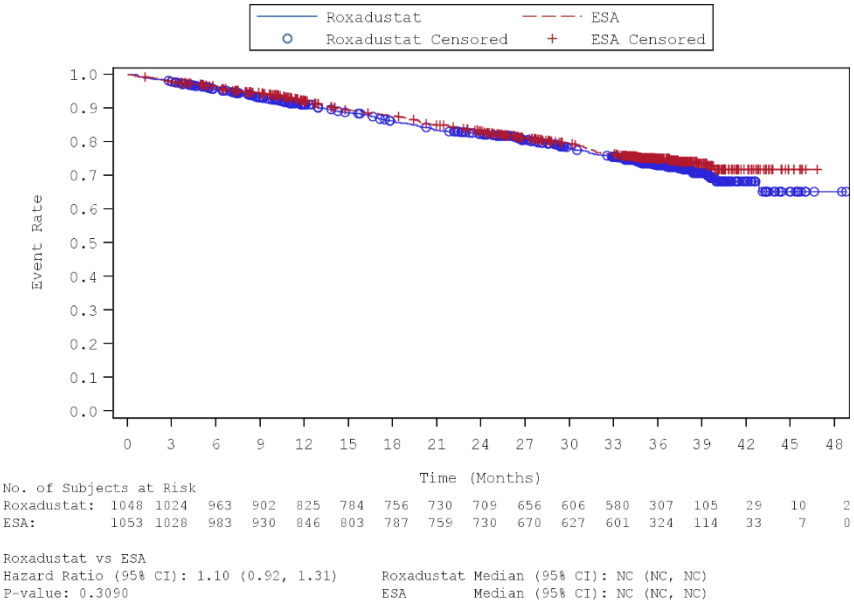


Abbildung Anhang 4G-211: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

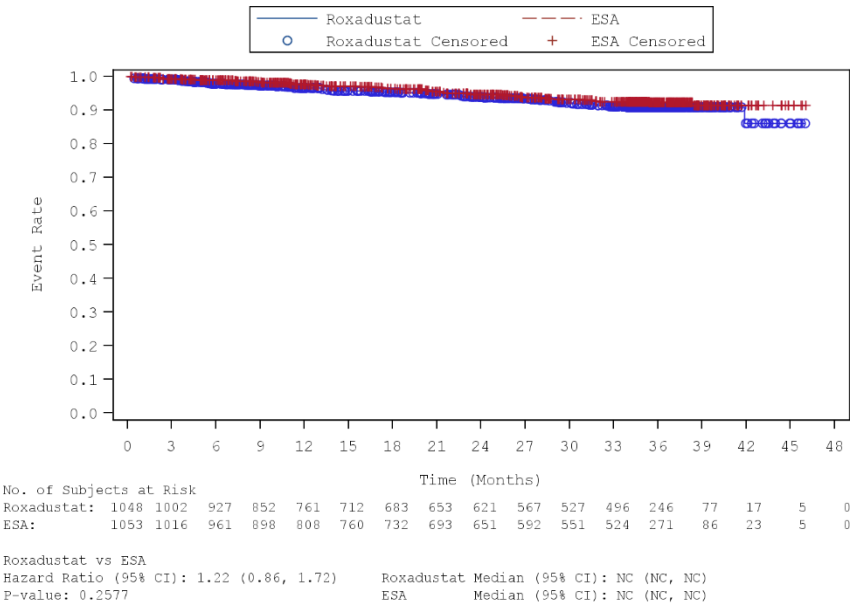


Abbildung Anhang 4G-212: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

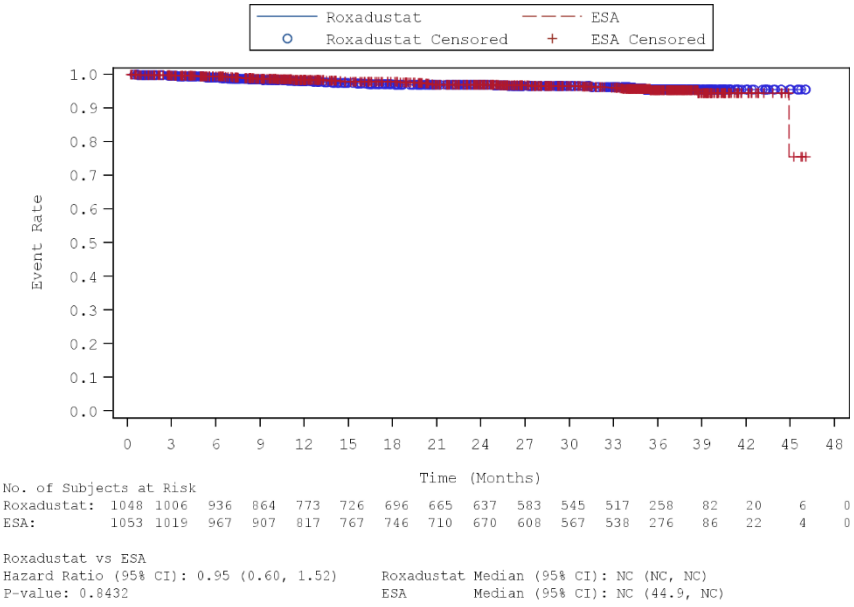


Abbildung Anhang 4G-213: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

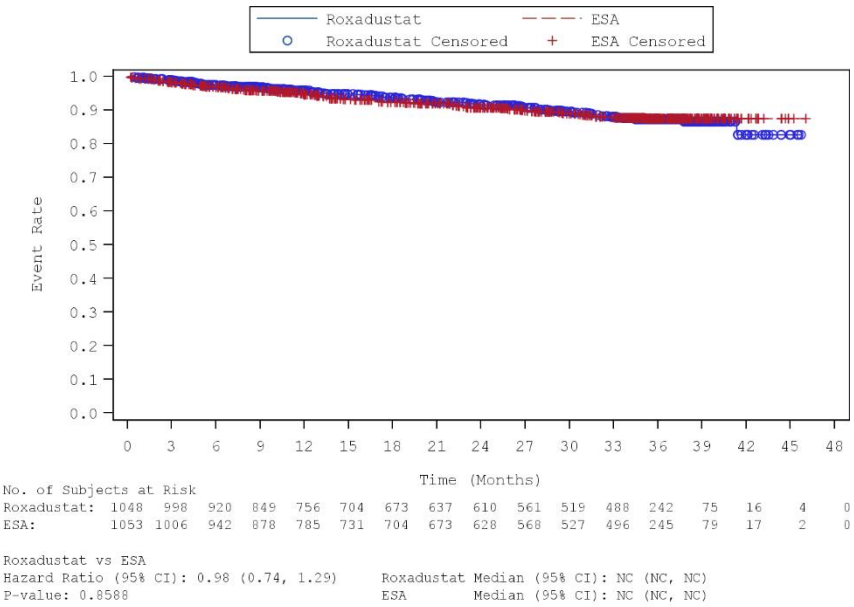


Abbildung Anhang 4G-214: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

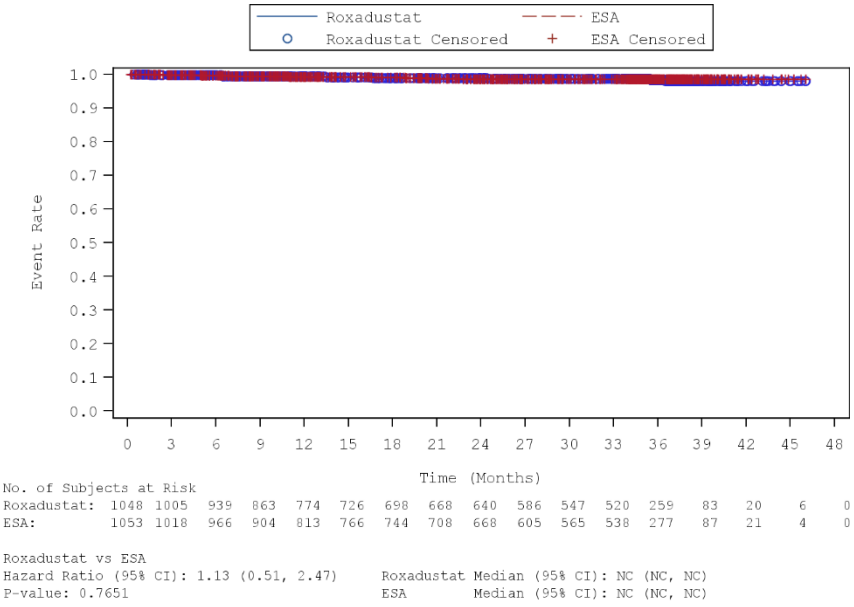


Abbildung Anhang 4G-215: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

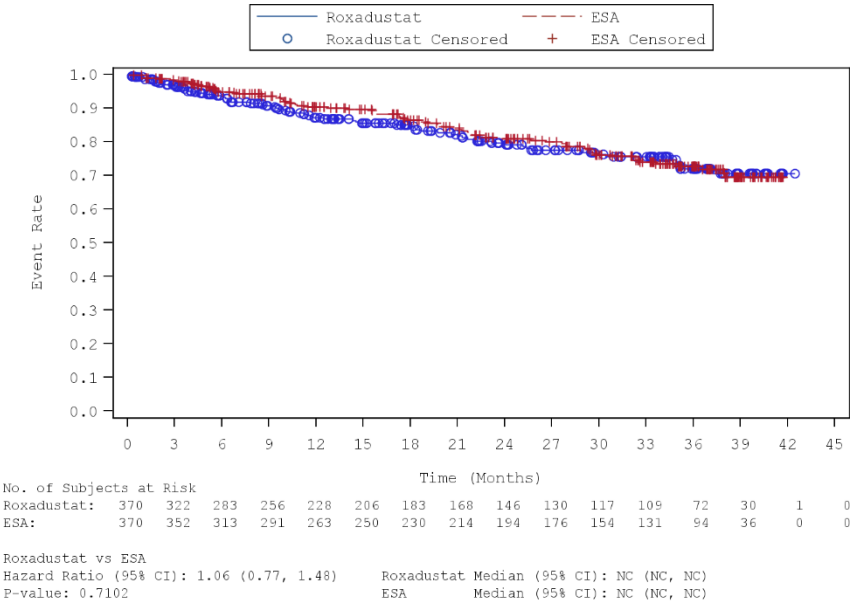


Abbildung Anhang 4G-216: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

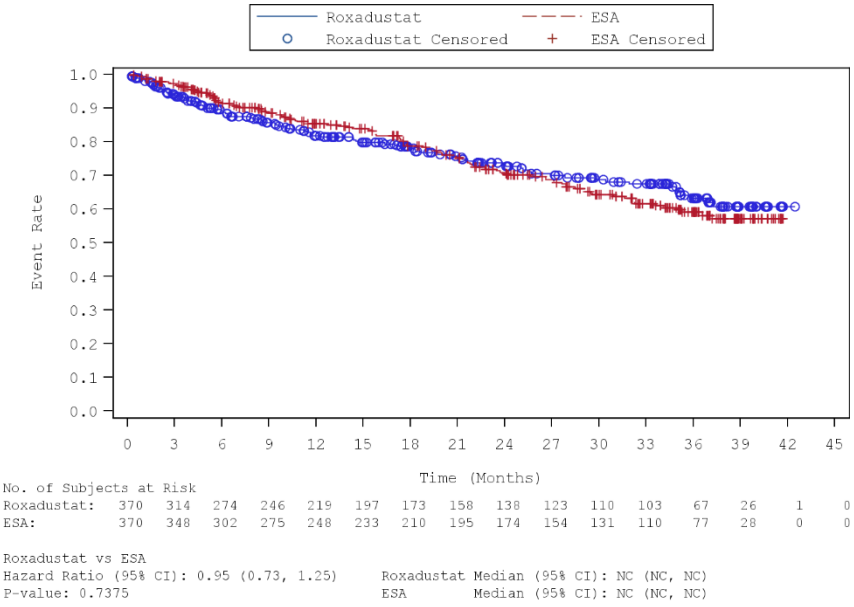


Abbildung Anhang 4G-217: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

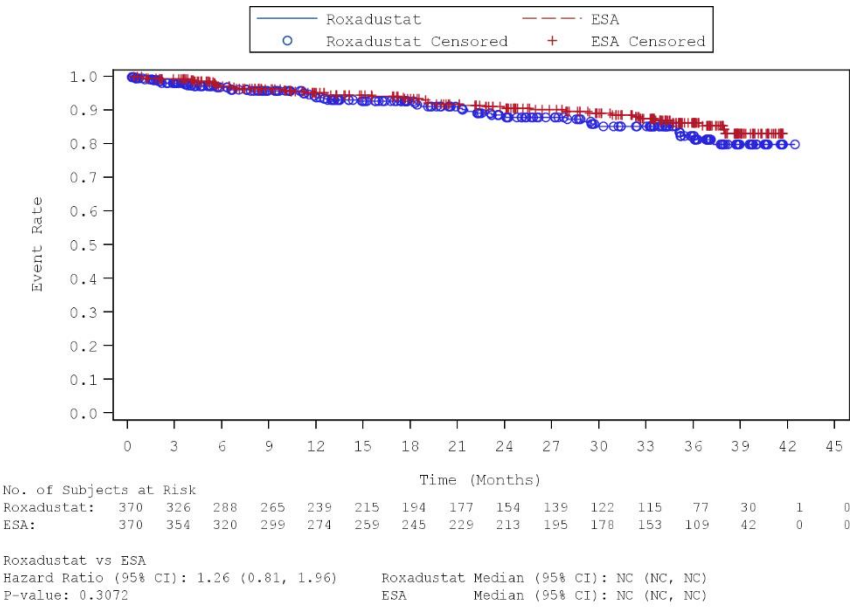


Abbildung Anhang 4G-218: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

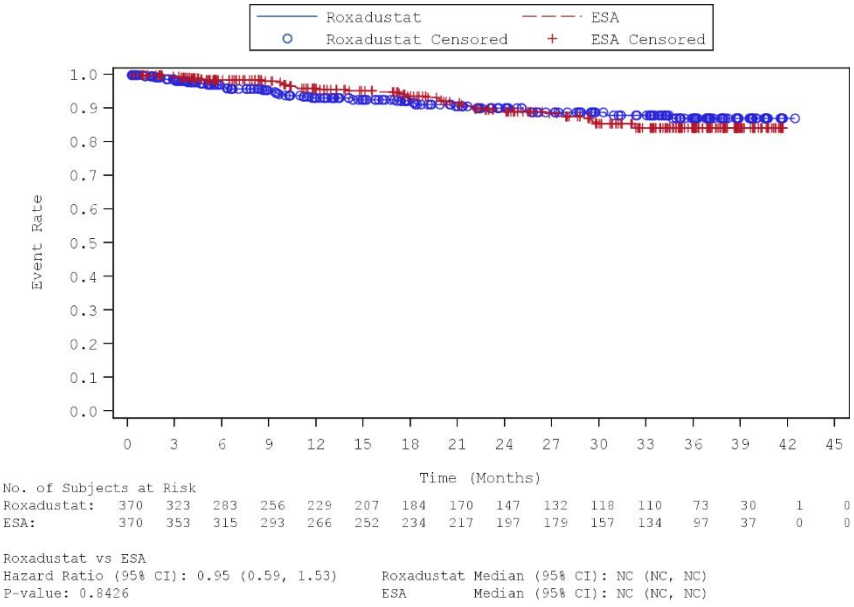


Abbildung Anhang 4G-219: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

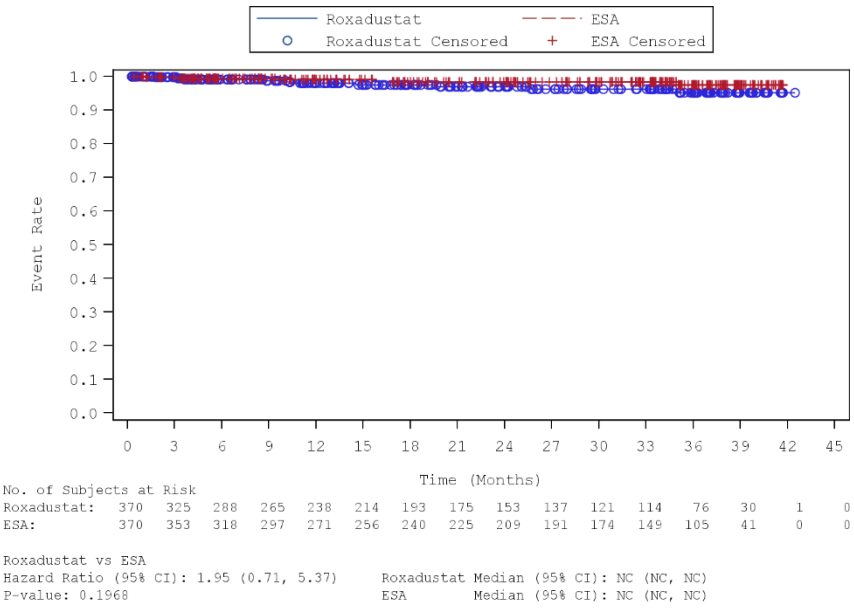


Abbildung Anhang 4G-220: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

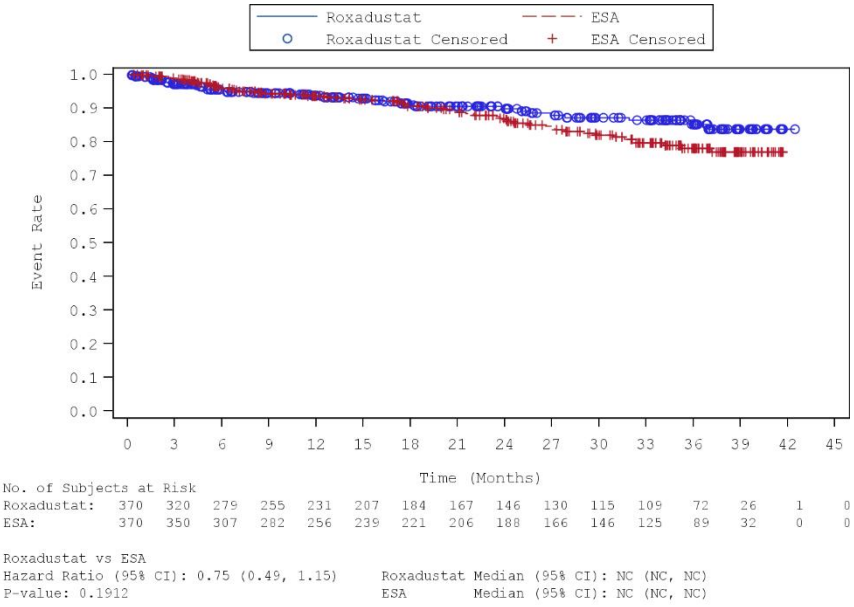


Abbildung Anhang 4G-221: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

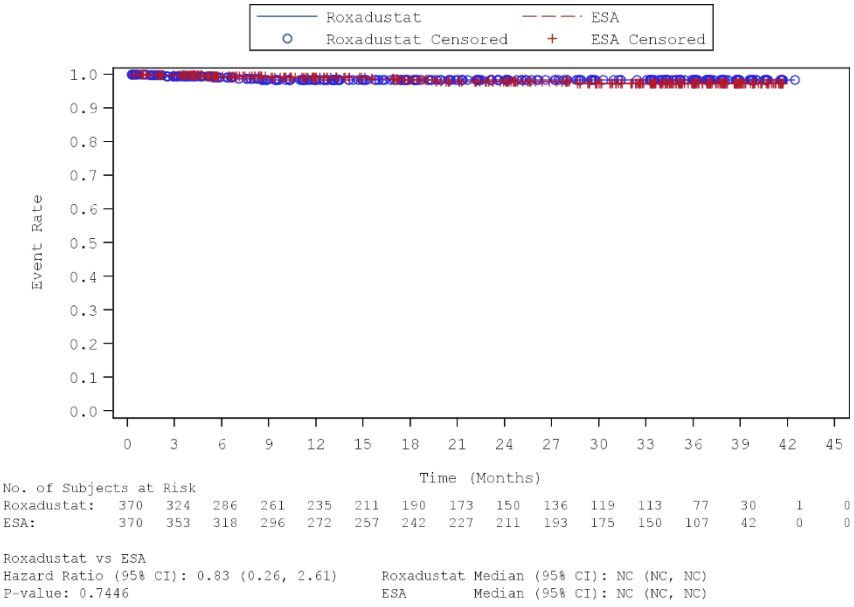


Abbildung Anhang 4G-222: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

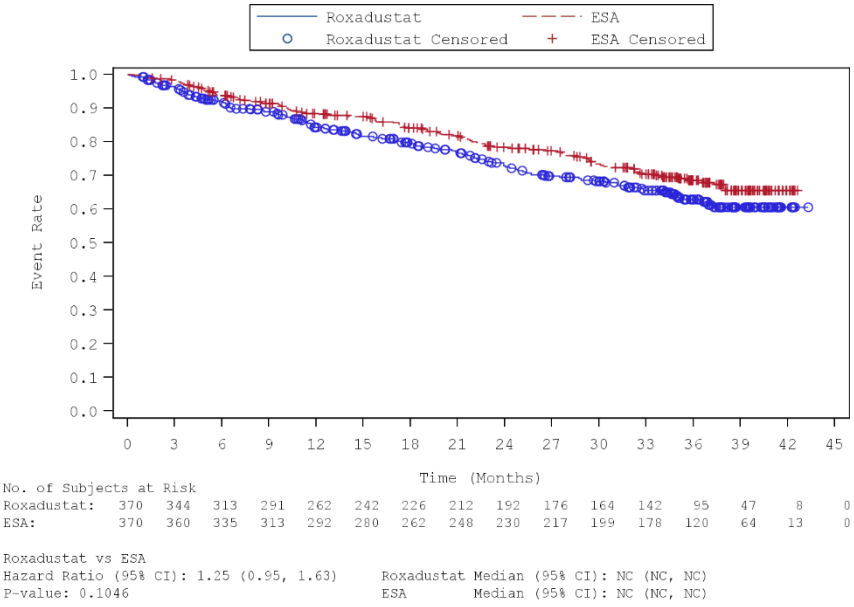


Abbildung Anhang 4G-223: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

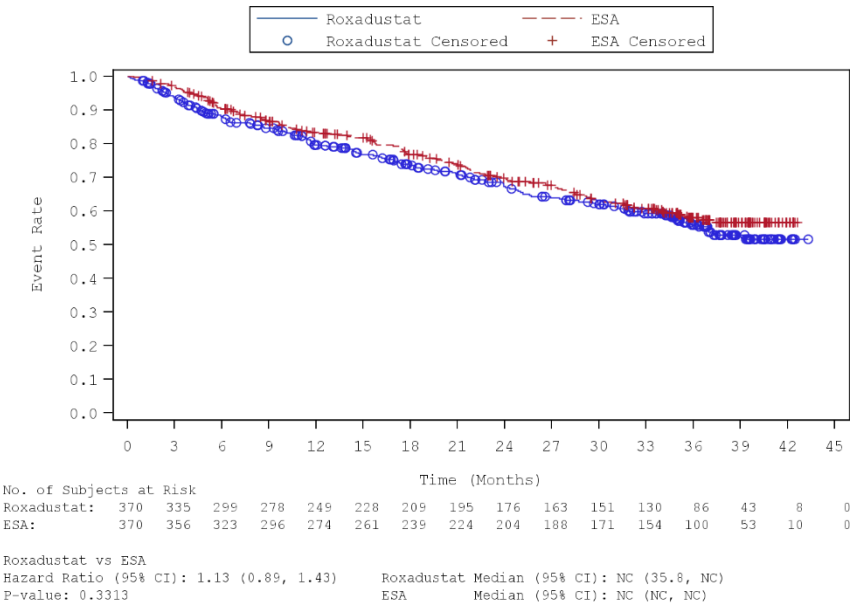


Abbildung Anhang 4G-224: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

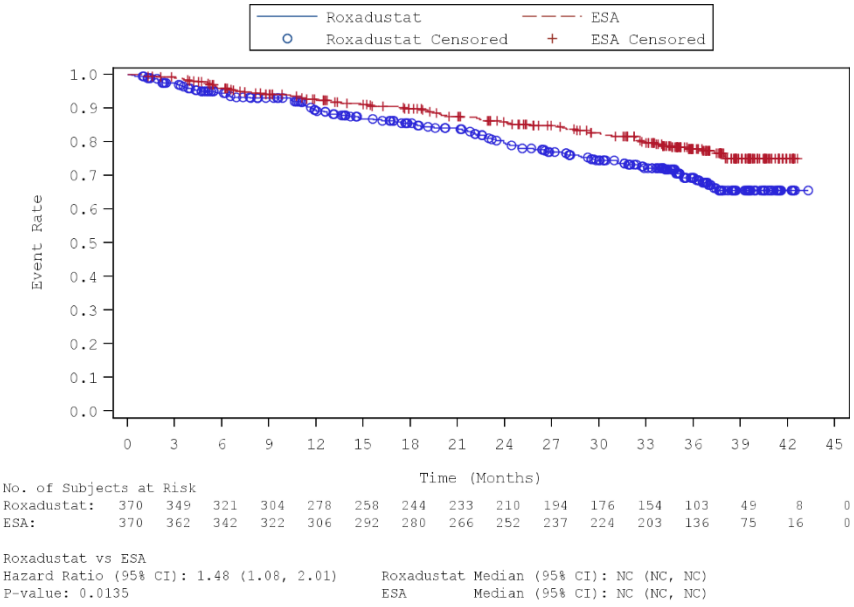


Abbildung Anhang 4G-225: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

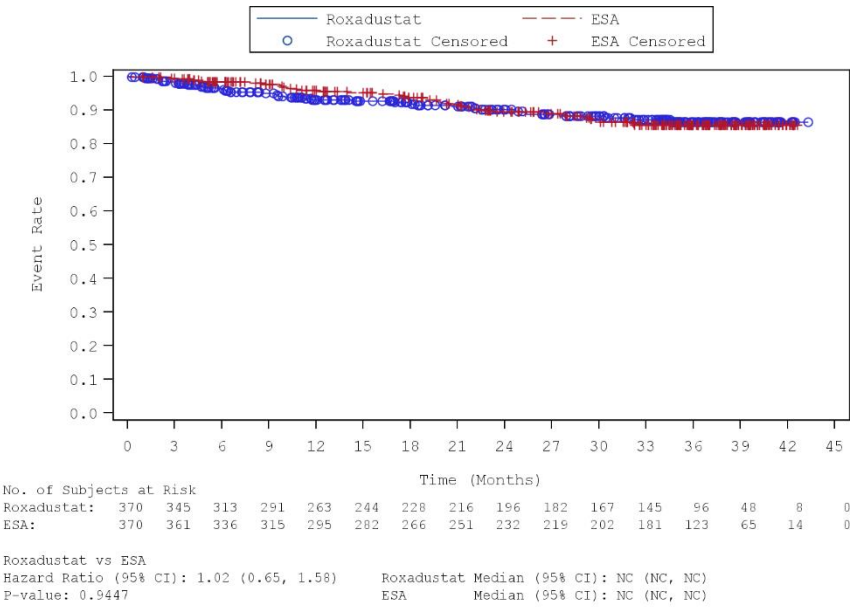


Abbildung Anhang 4G-226: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

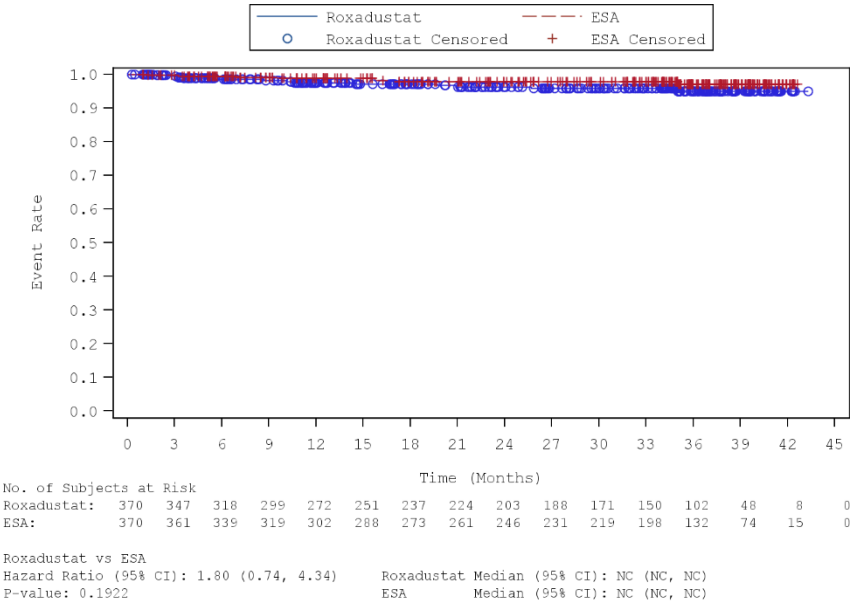


Abbildung Anhang 4G-227: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

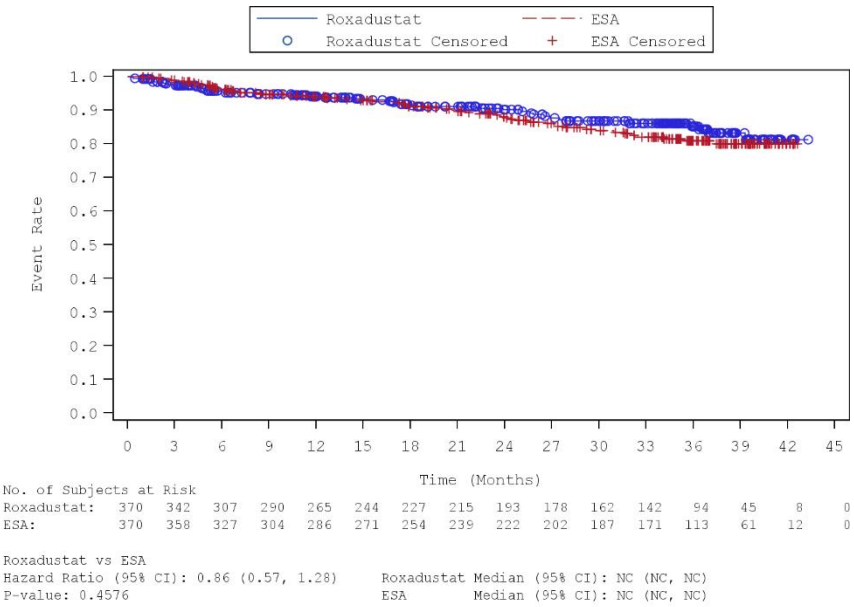


Abbildung Anhang 4G-228: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

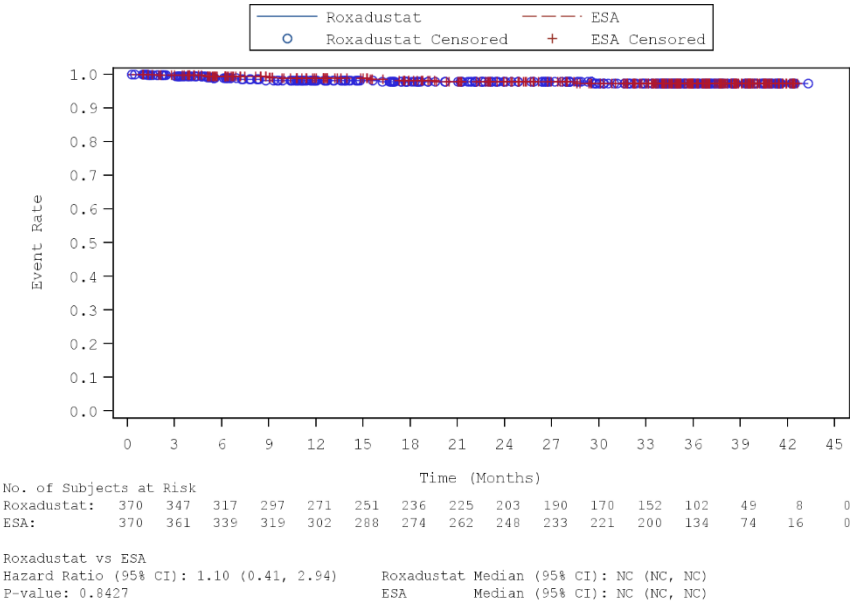


Abbildung Anhang 4G-229: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

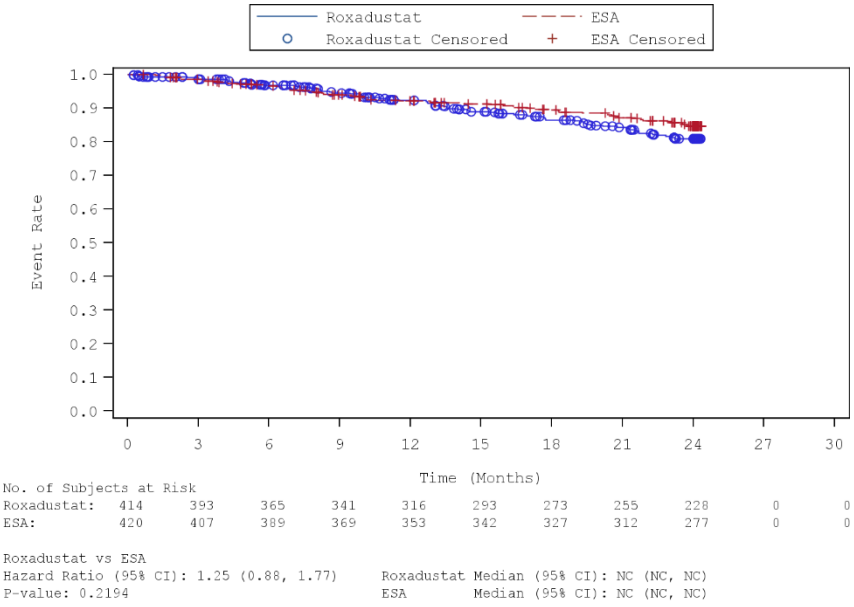


Abbildung Anhang 4G-230: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

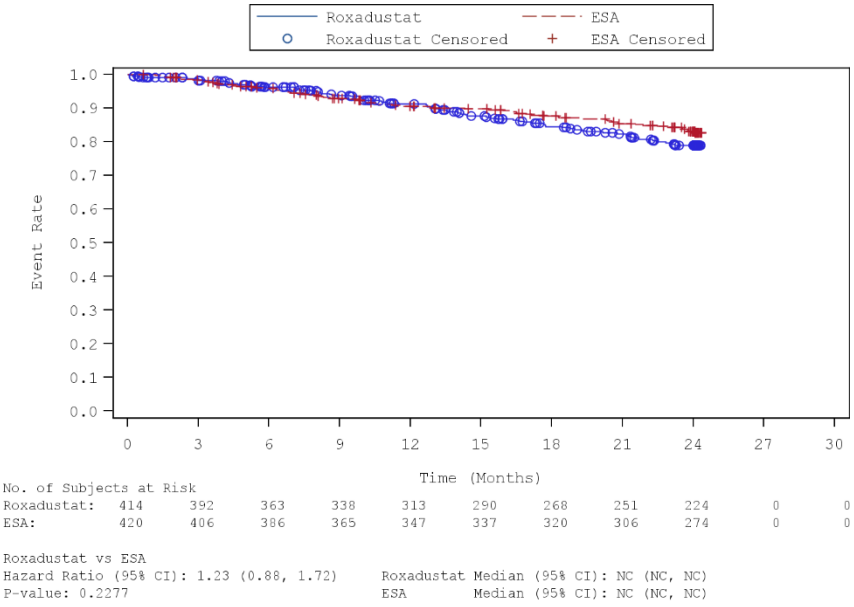


Abbildung Anhang 4G-231: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

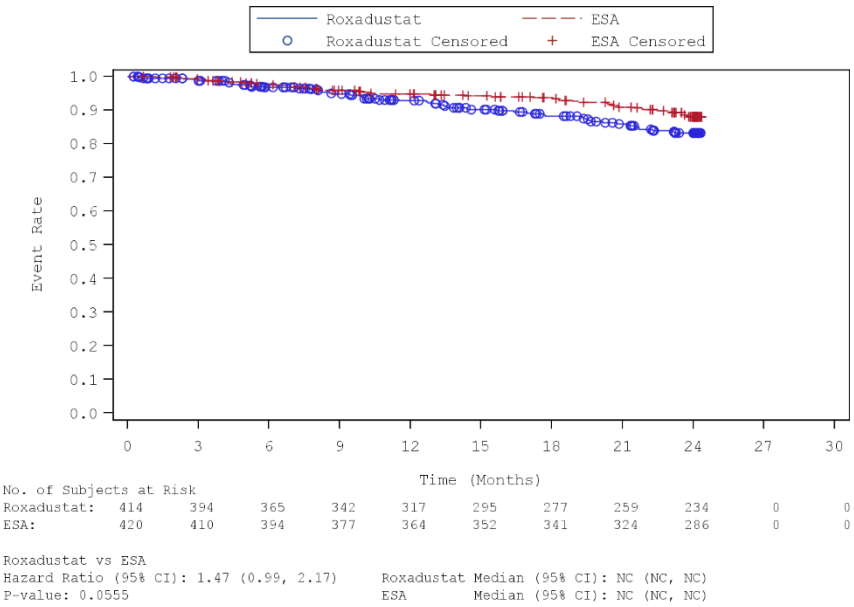


Abbildung Anhang 4G-232: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

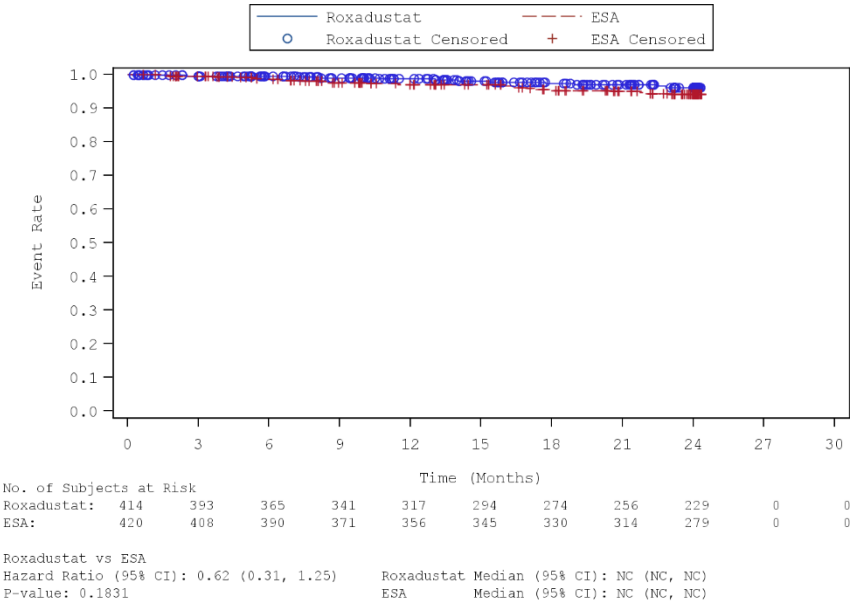


Abbildung Anhang 4G-233: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

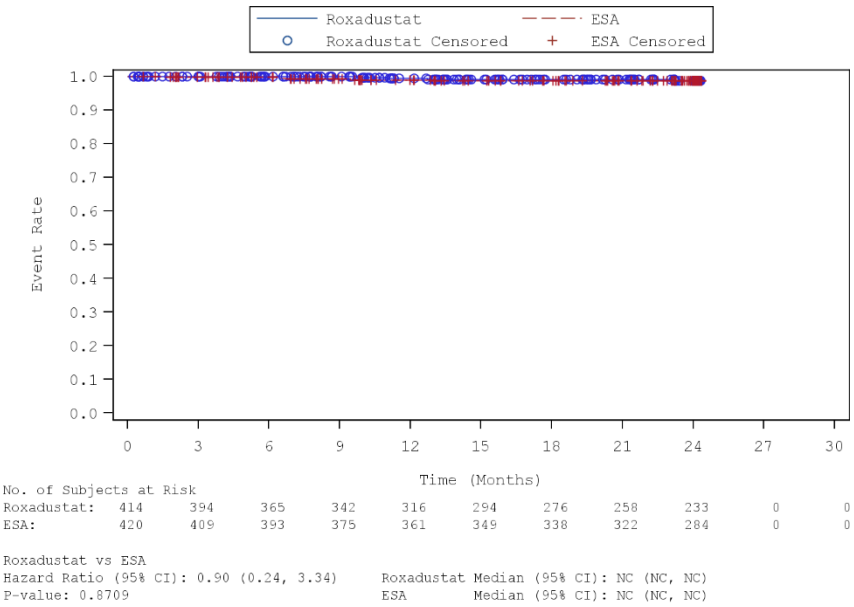


Abbildung Anhang 4G-234: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

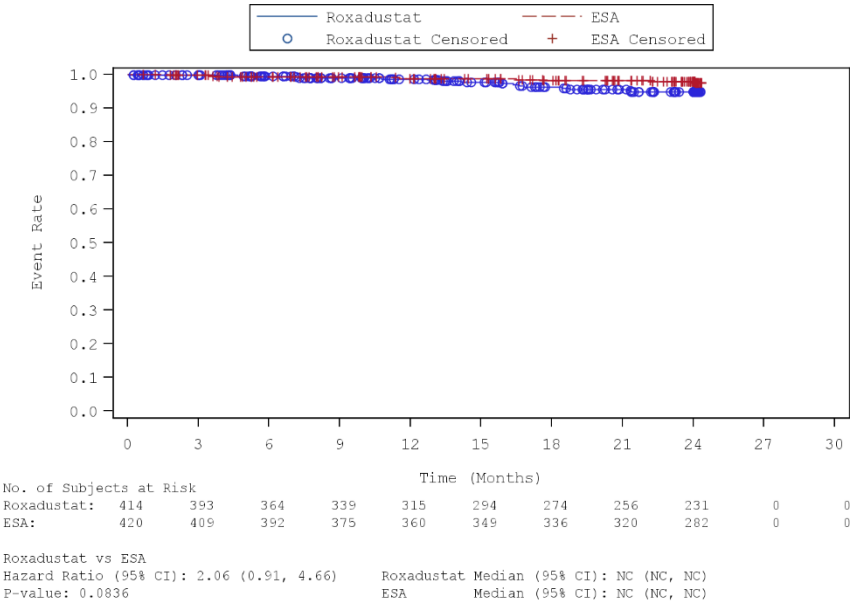


Abbildung Anhang 4G-235: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

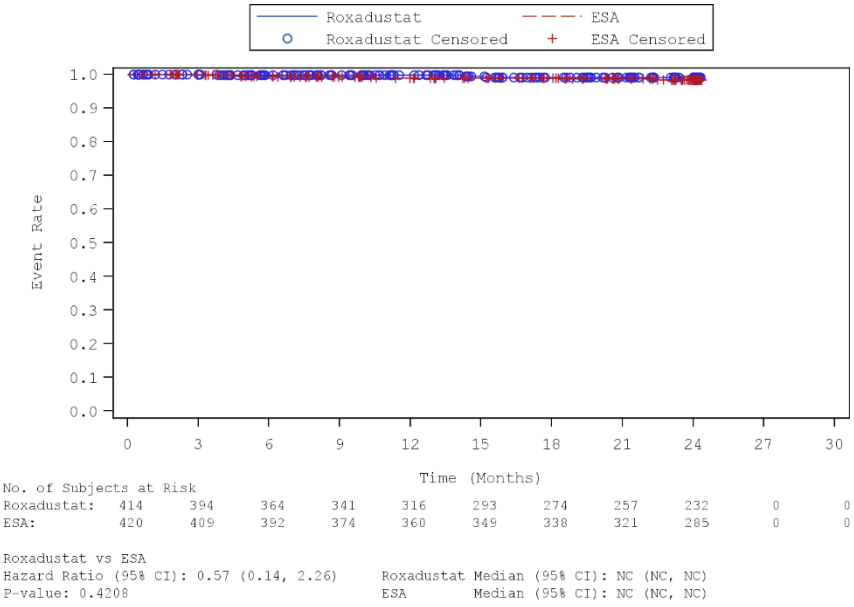


Abbildung Anhang 4G-236: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

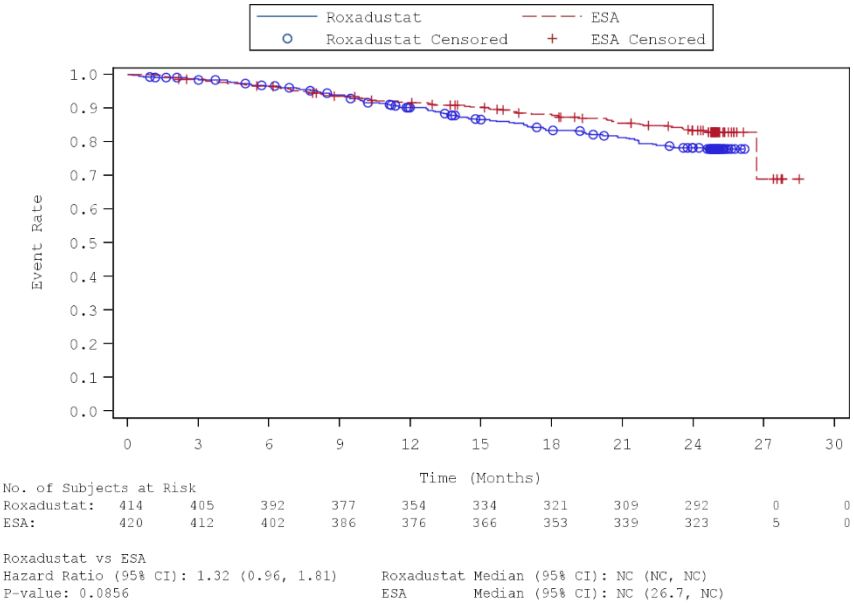


Abbildung Anhang 4G-237: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

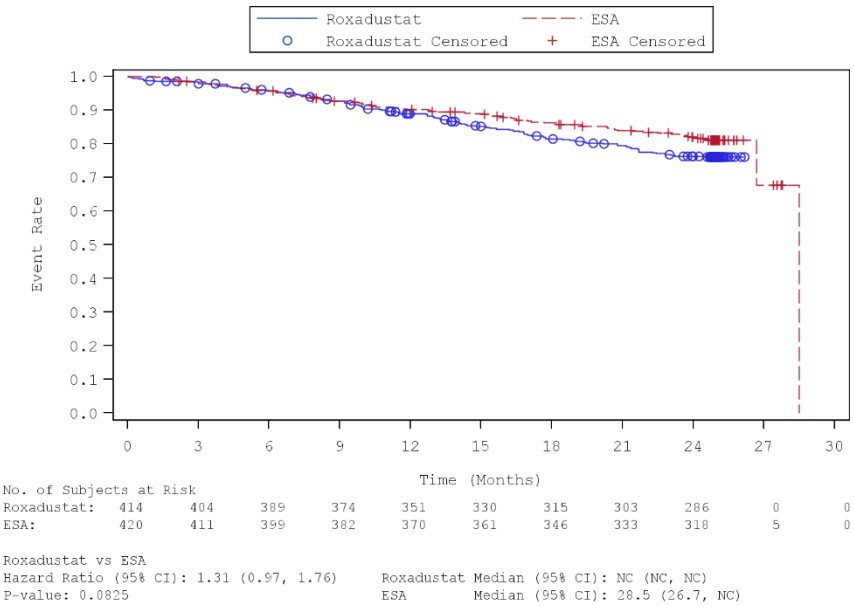


Abbildung Anhang 4G-238: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

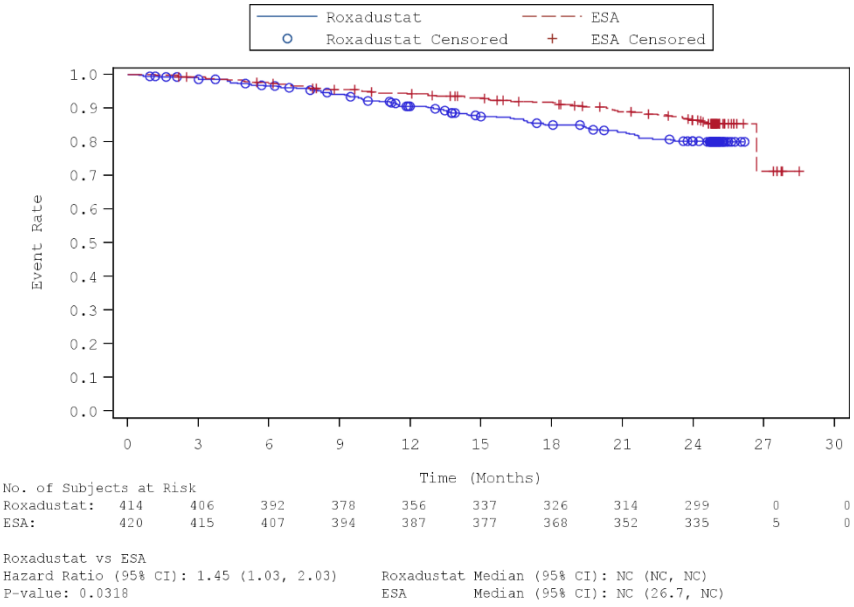


Abbildung Anhang 4G-239: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

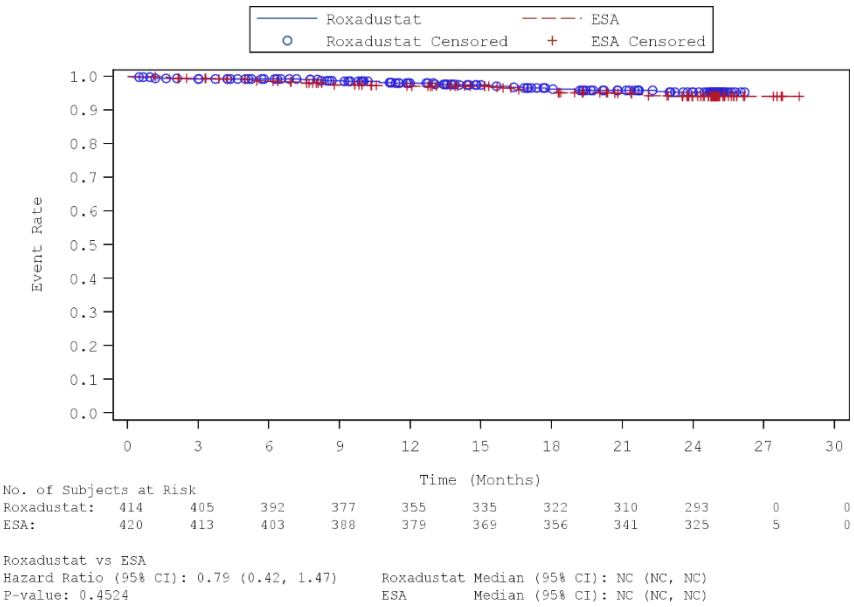


Abbildung Anhang 4G-240: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

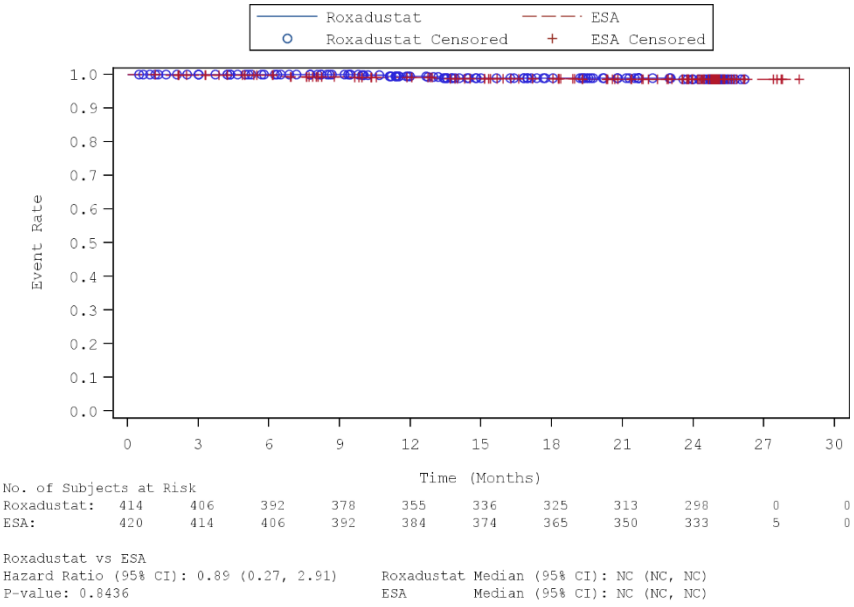


Abbildung Anhang 4G-241: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

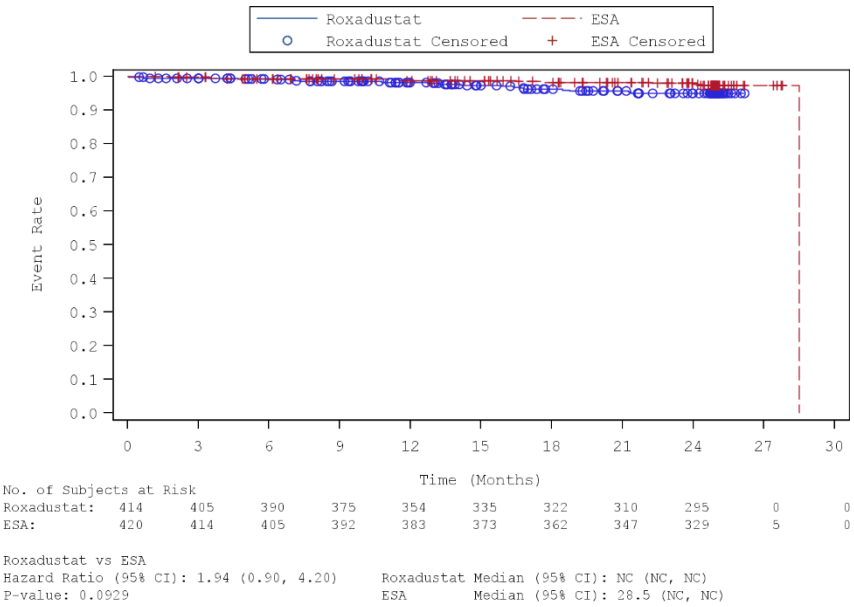


Abbildung Anhang 4G-242: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

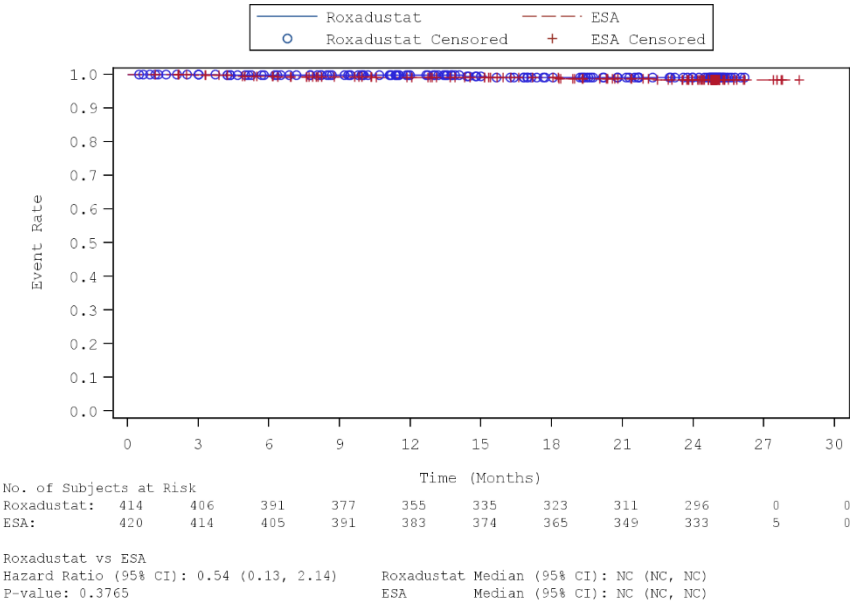


Abbildung Anhang 4G-243: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

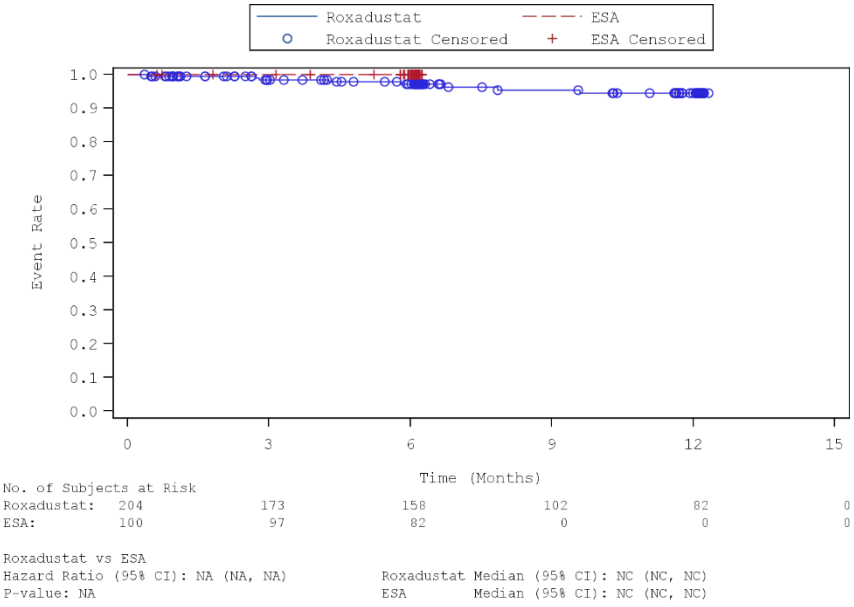


Abbildung Anhang 4G-244: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

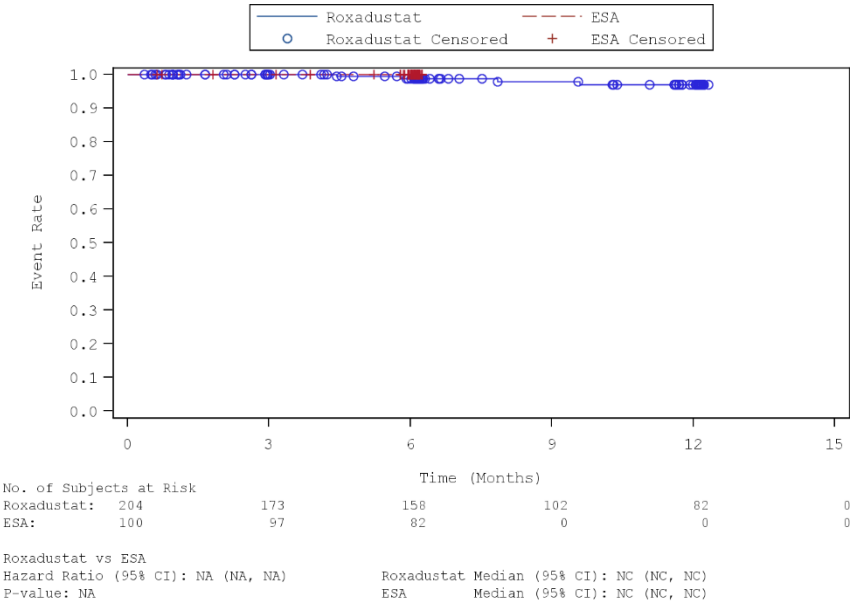


Abbildung Anhang 4G-245: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

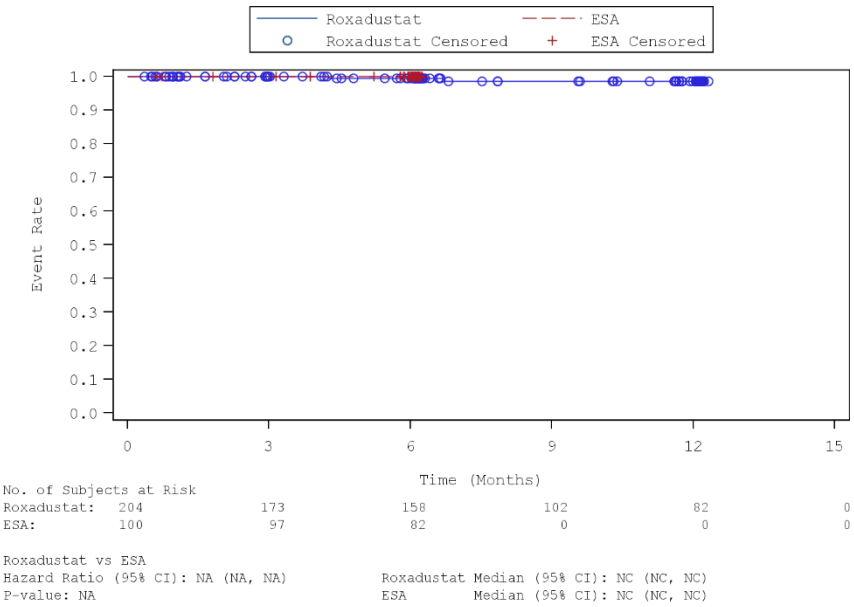


Abbildung Anhang 4G-246: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

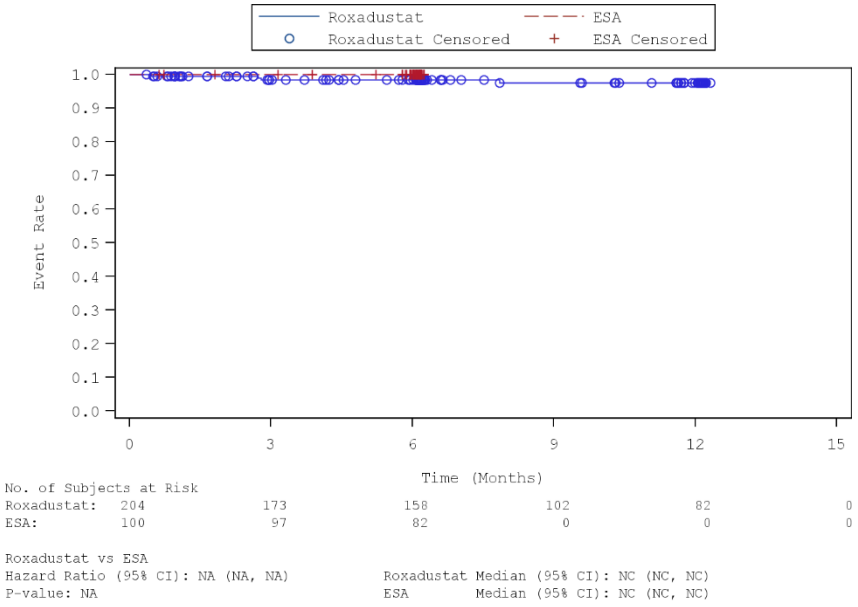


Abbildung Anhang 4G-247: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

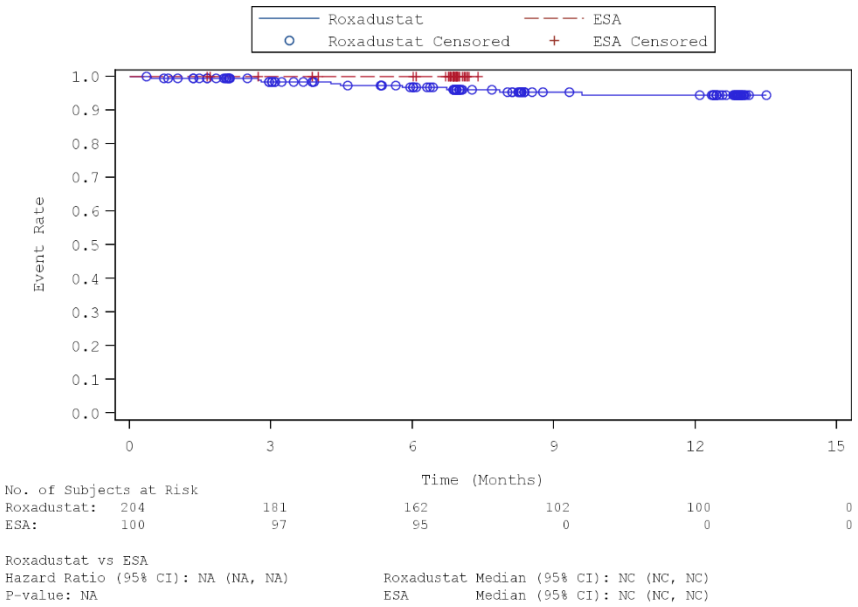


Abbildung Anhang 4G-248: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

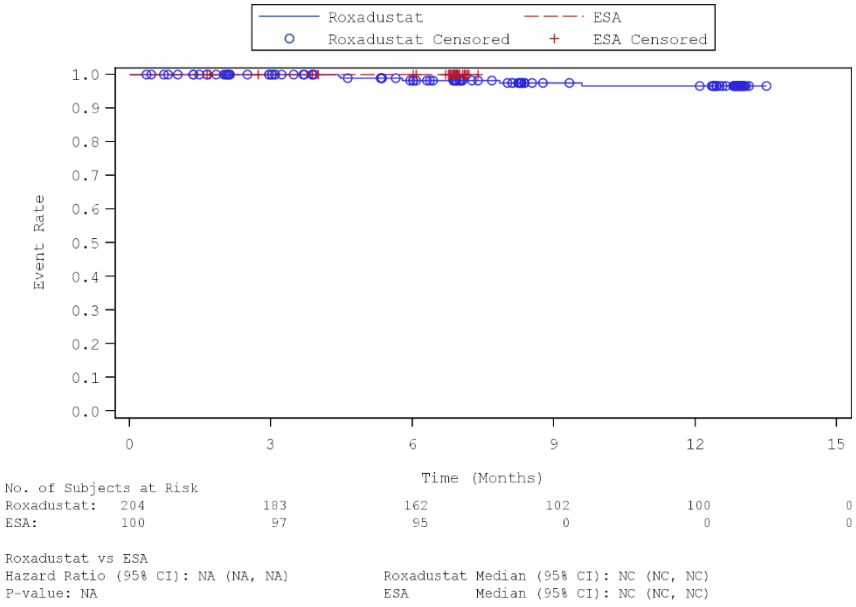


Abbildung Anhang 4G-249: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

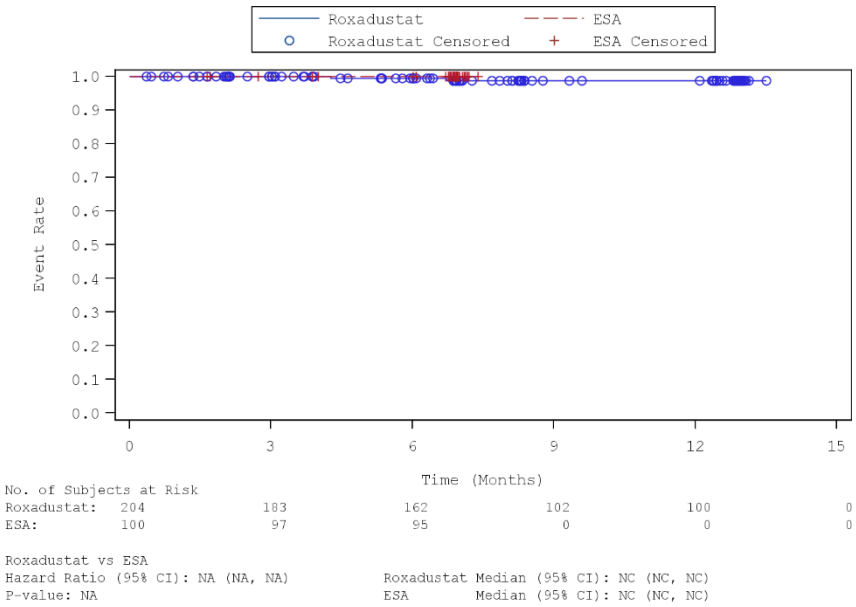


Abbildung Anhang 4G-250: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

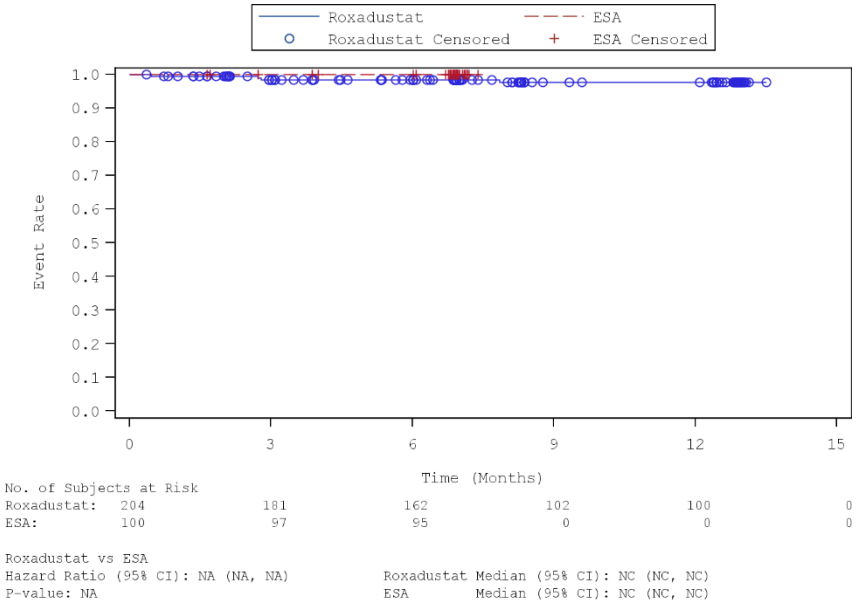


Abbildung Anhang 4G-251: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

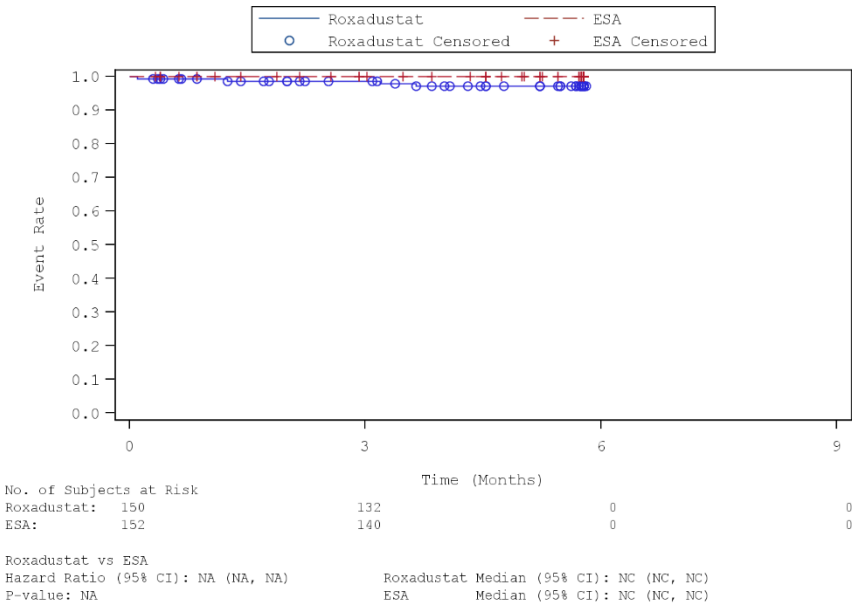


Abbildung Anhang 4G-252: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

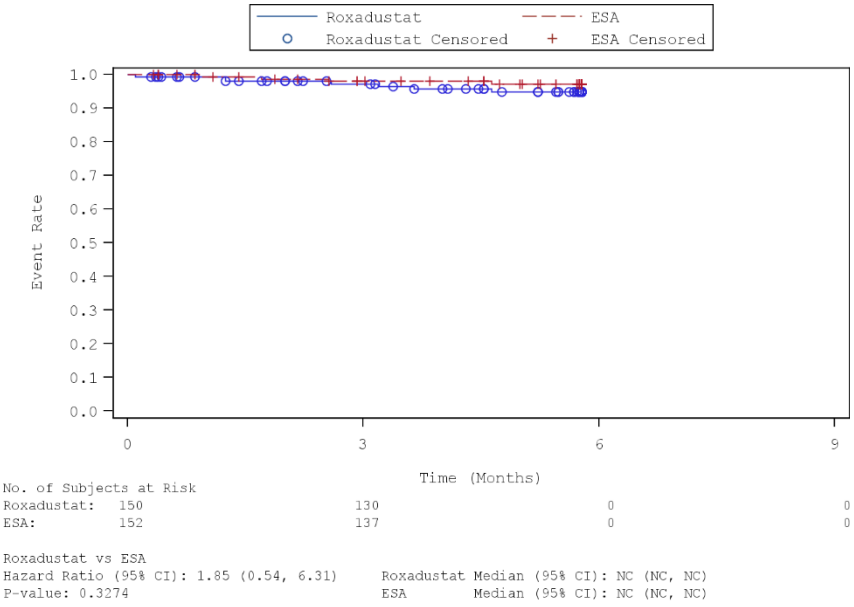


Abbildung Anhang 4G-253: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

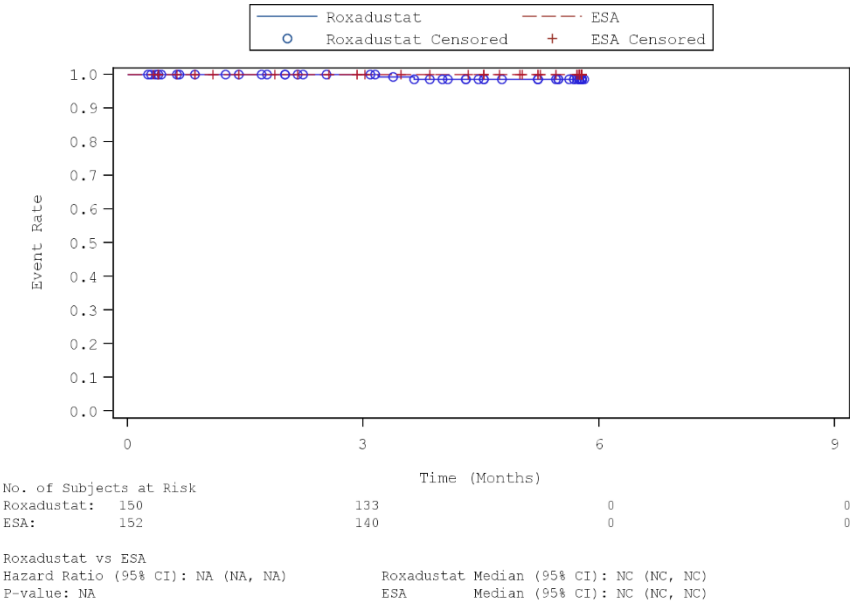


Abbildung Anhang 4G-254: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

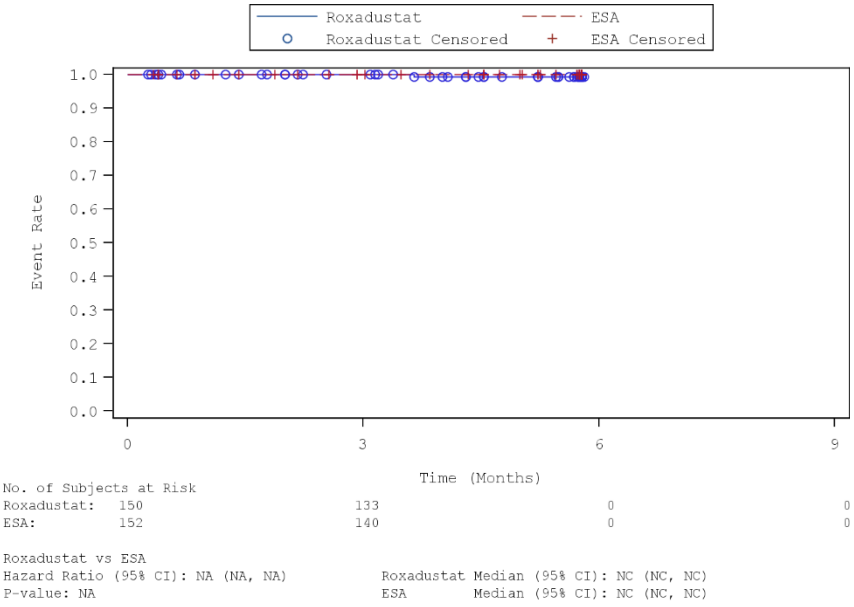


Abbildung Anhang 4G-255: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

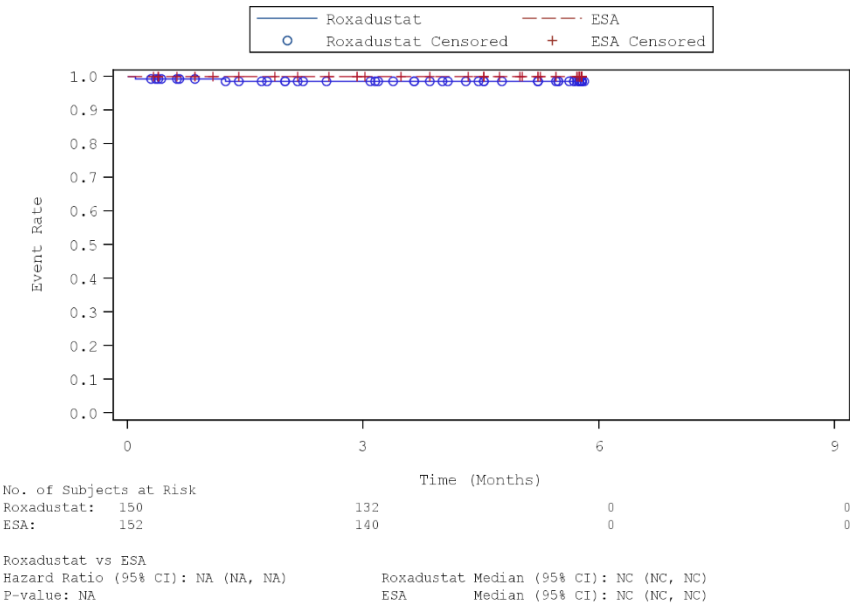


Abbildung Anhang 4G-256: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

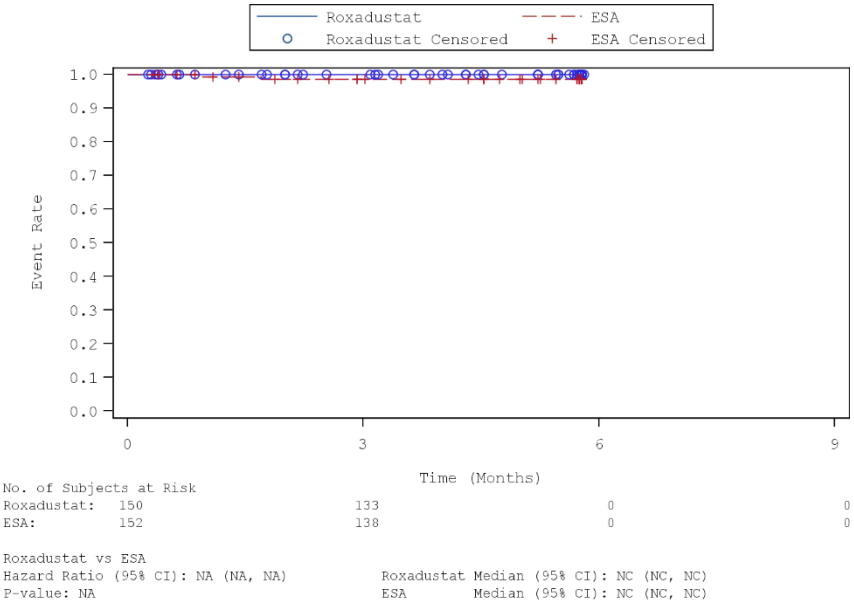


Abbildung Anhang 4G-257: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

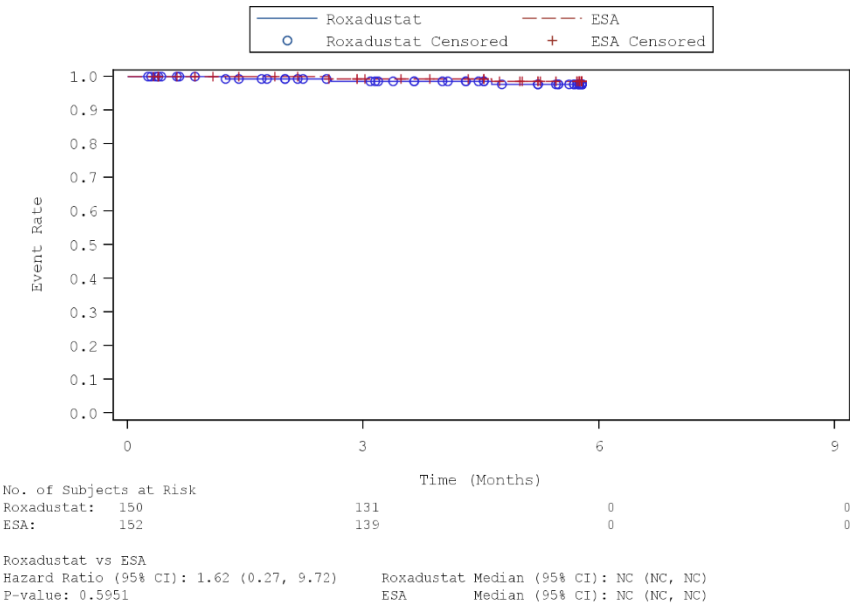


Abbildung Anhang 4G-258: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

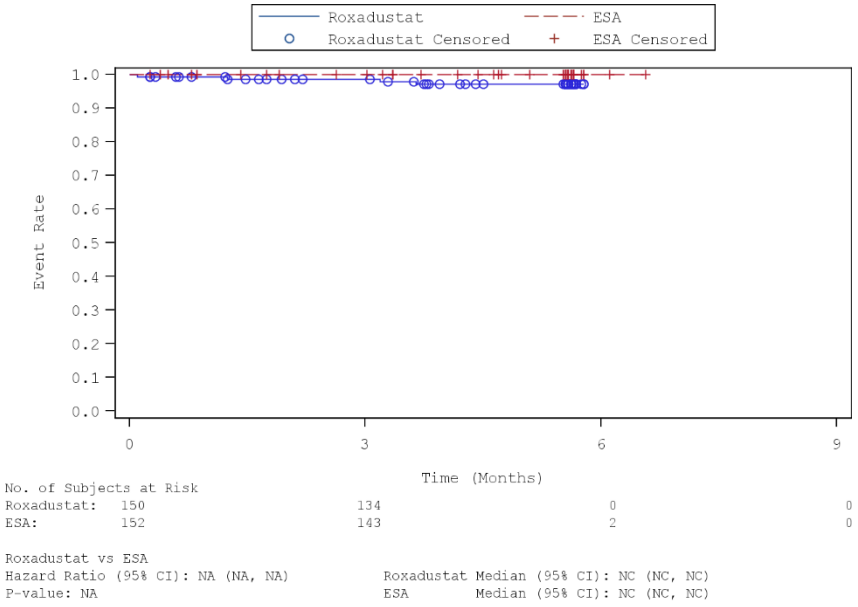


Abbildung Anhang 4G-259: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

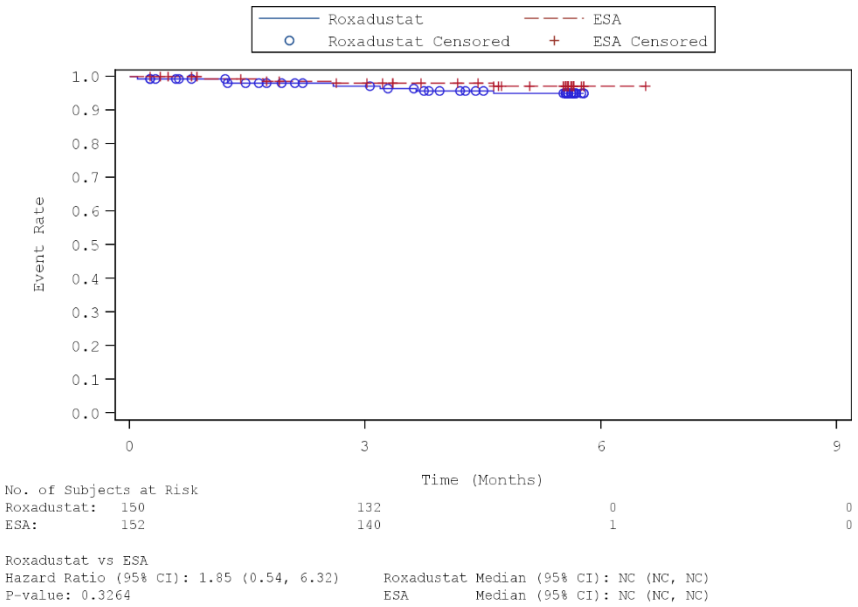


Abbildung Anhang 4G-260: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE+“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

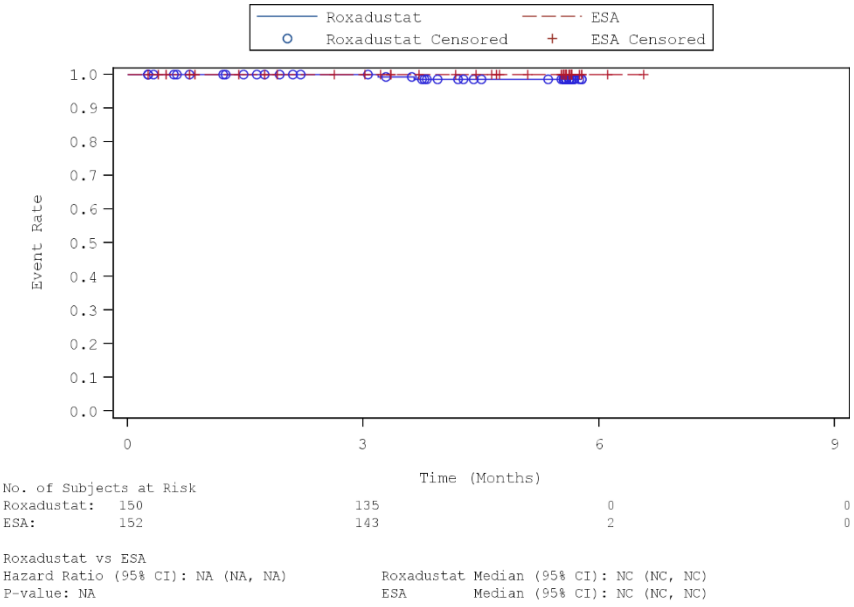


Abbildung Anhang 4G-261: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

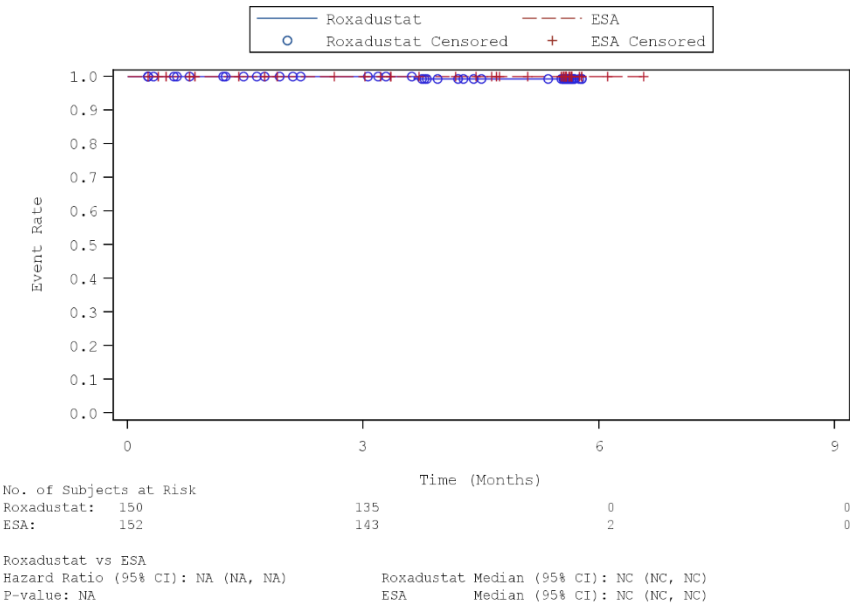


Abbildung Anhang 4G-262: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

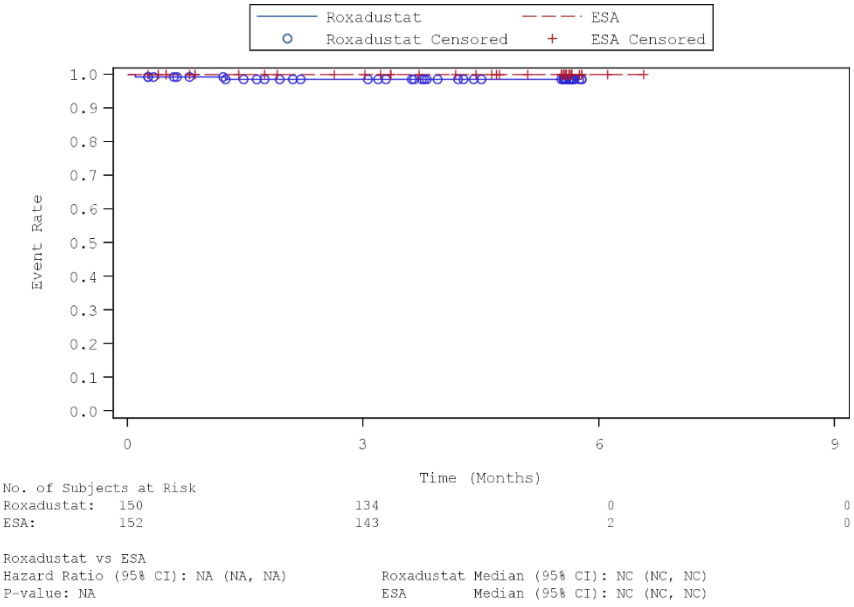


Abbildung Anhang 4G-263: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

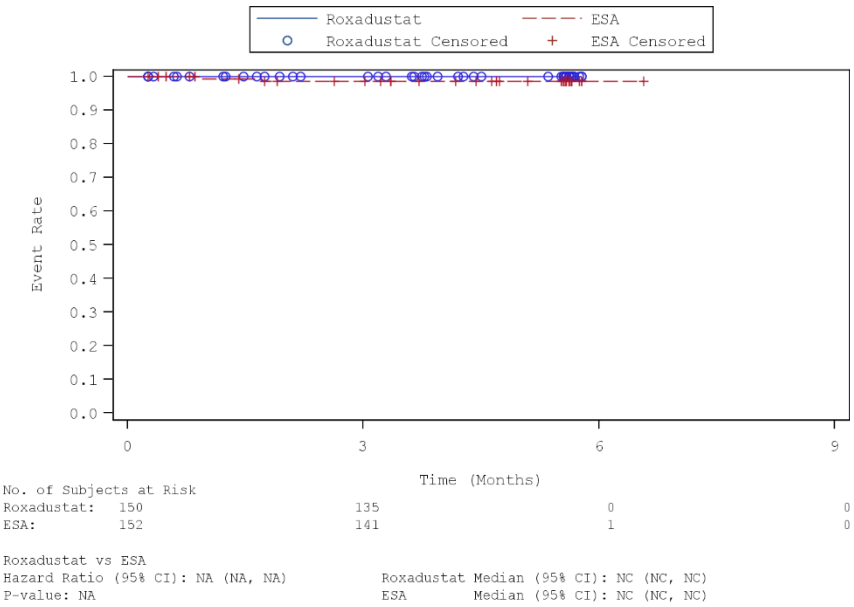


Abbildung Anhang 4G-264: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

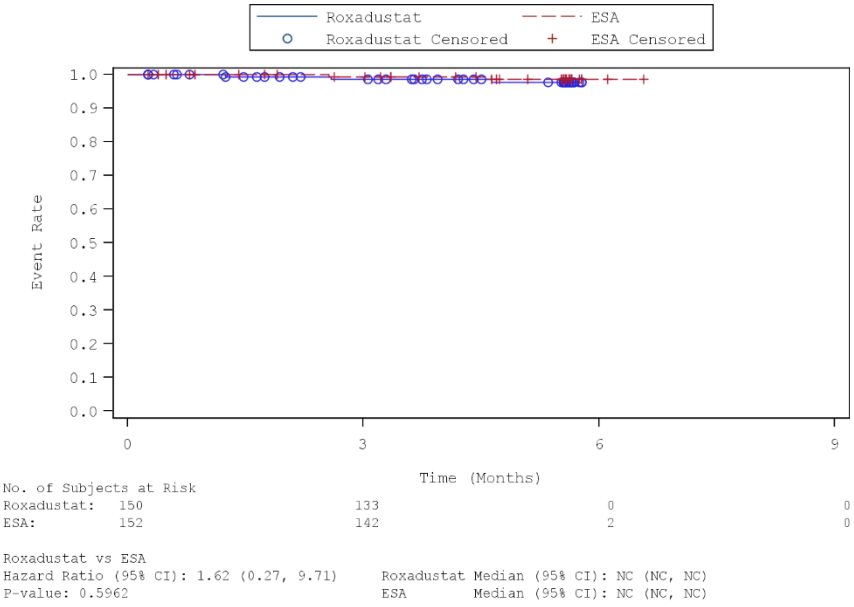


Abbildung Anhang 4G-265: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Hospitalisierung für instabile Angina Pectoris“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

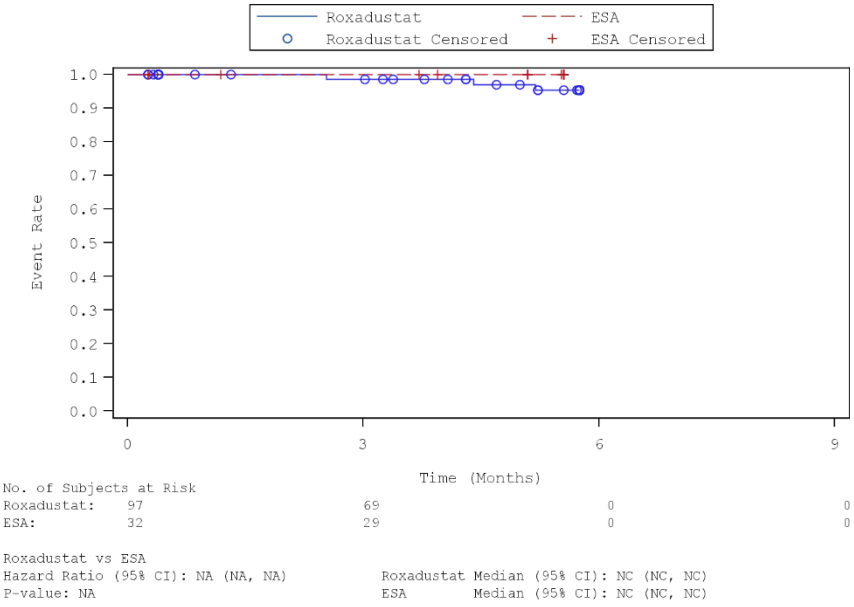


Abbildung Anhang 4G-266: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

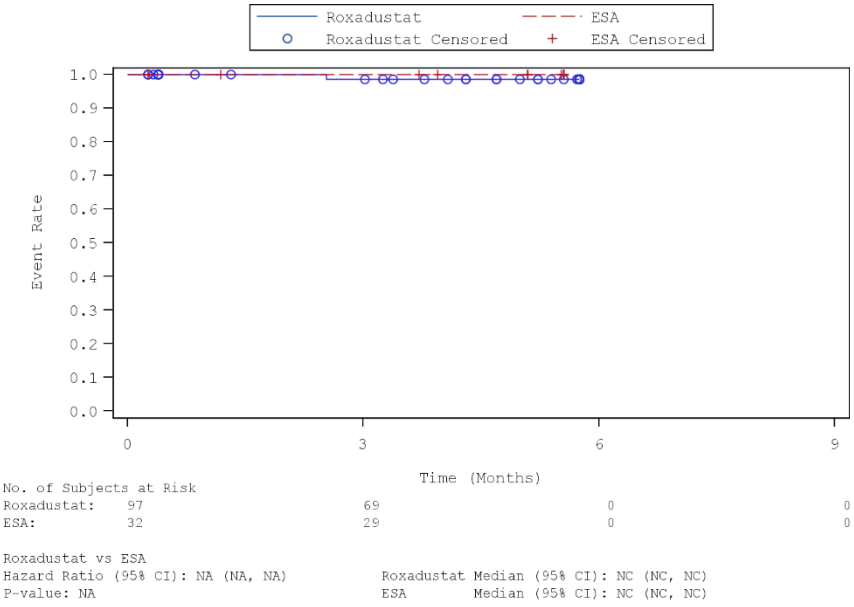


Abbildung Anhang 4G-267: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

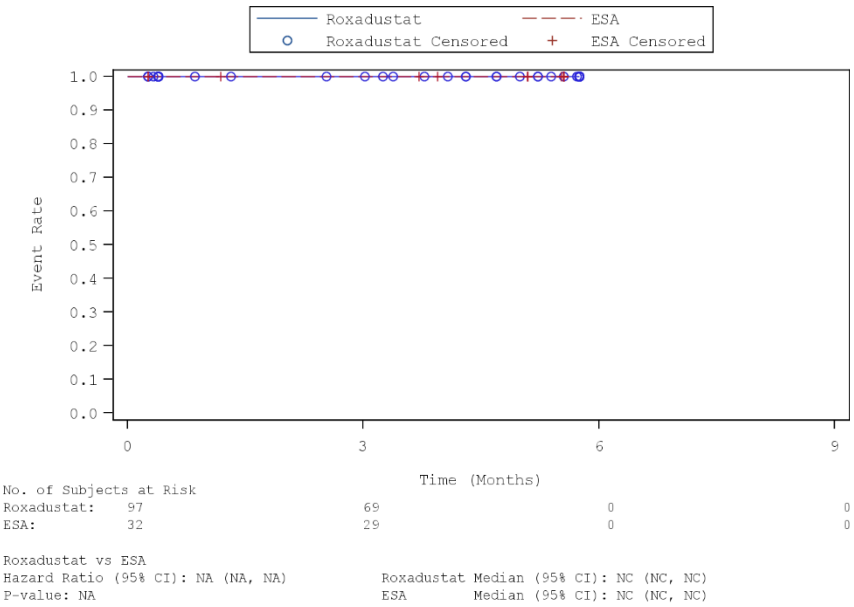


Abbildung Anhang 4G-268: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

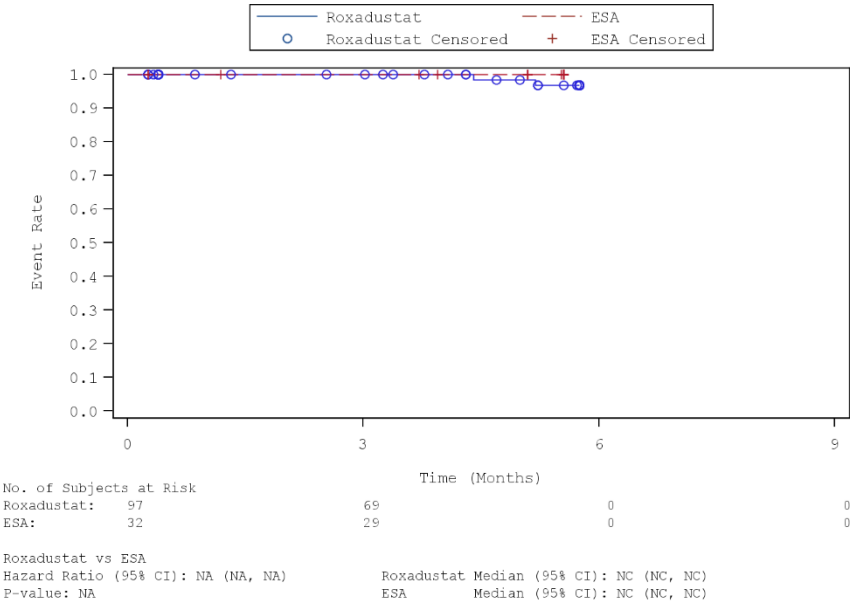


Abbildung Anhang 4G-269: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

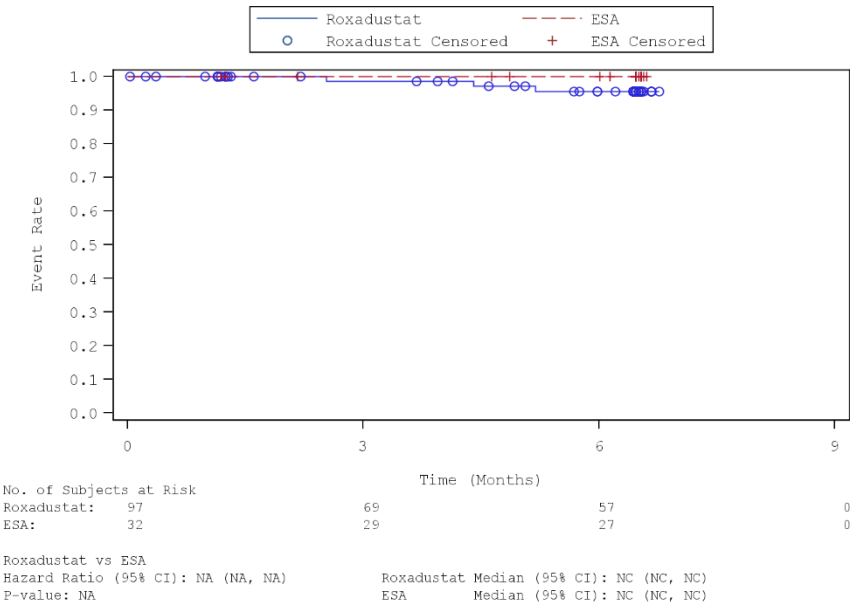


Abbildung Anhang 4G-270: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – MACE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

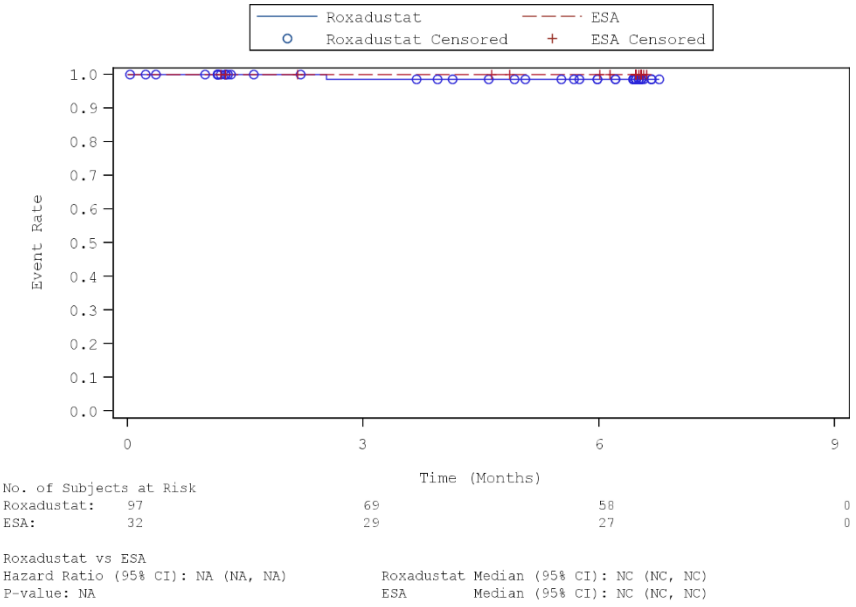


Abbildung Anhang 4G-271: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Tod jeglicher Ursache“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

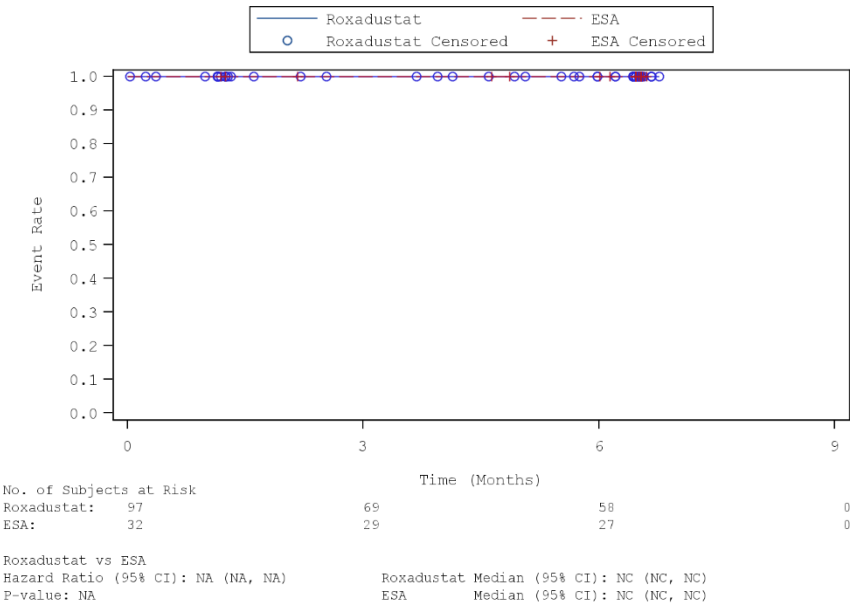


Abbildung Anhang 4G-272: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

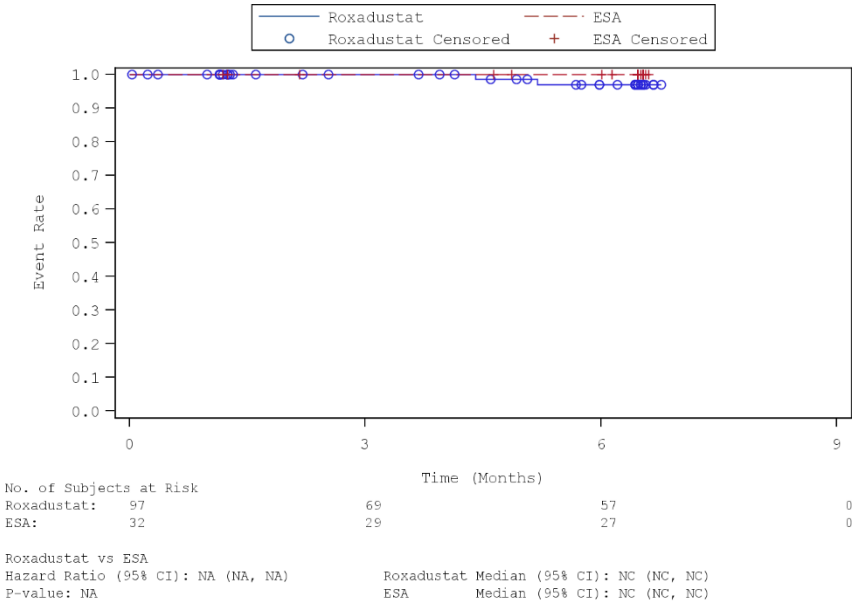


Abbildung Anhang 4G-273: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „MACE/MACE+ – Schlaganfall“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.9Endpunkt „UE“

Tabelle Anhang 4G-132: Operationalisierung des Endpunkts „UE“

Studie	Operationalisierung
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Ein UE war definiert als jedes schädliche medizinische Ereignis, das bei einem Patienten auftrat, der eine Studienmedikation erhalten hat oder einer Studien¬intervention unterzogen wurde. Es musste dabei kein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Prüfmedikation bestehen. Nur UE, bei denen die MedDRA-Kodierung angewendet wurde, wurden berücksichtigt. Die Klassifizierung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE-Kriterien. Weiterhin erfolgte die Darstellung und zusammenfassende Klassifizierung der UE nach SOC und PT gemäß MedDRA. Es werden folgende UE dargestellt: • Als Gesamtinzidenzrate: o Jegliche UE o Schwere UE (d. h. mit CTCAE Grad ≥ 3) o SUE o Therapieabbrüche aufgrund von UE o Tod aufgrund von UE o UE von besonderem Interesse ▪ Tiefe Venenthrombose (DVT) ▪ Lungenembolie (PE) ▪ Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse ▪ Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome ▪ Akute Pankreatitis ▪ Rhabdomyolyse/Myopathie ▪ Netzhauterkrankungen ▪ Bösartige Tumore • hämatologische bösartige Tumore • Nicht-hämatologische bösartige Tumore o Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT für: ▪ UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mind. einem Studienarm ▪ UE mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm ▪ SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm o zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten UND bei mind. 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind CTCAE-Grade von ≥ 3 wurden als schwerwiegend angesehen. Fehlte der Schweregrad, dann wurde ein Worst-Case-Szenario angewendet und das Ereignis als schwerwiegend betrachtet.

Studie	Operationalisierung
	Ein SUE war definiert als ein UE, das eine der folgenden Kriterien erfüllt: • führte zum Tode, • war unmittelbar lebensbedrohlich, • führte zu einer eine Hospitalisierung des Patienten oder machte eine Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich, • führte zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung oder substanziellen Einschränkung in der Fähigkeit ein normales Leben zu führen, • war eine genetischen Anomalie oder ein Geburtsschaden, • war als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft, dass den Patienten gefährden oder eine medizinische Intervention erfordern könnte, um eine der vorhergenannten Ereignisse zu verhindern. Bestimmte Ereignisse wurden unabhängig von der Einschätzung des Prüfarztes immer als schwerwiegend eingestuft. Als Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden alle UE gezählt, die auf dem UE-Formular des CRF als „führt zum Entzug der Behandlung“ oder ähnlich gekennzeichnet waren. Es konnten mehrere UE pro Person gezählt werden, die dieses Kriterium erfüllten. Als Tod aufgrund von UE wurden alle Ereignisse gezählt, die auf dem UE-Formular des CRF als „führte zum Tod“ oder ähnlich gekennzeichnet waren. Basis der Analysen war die Safety-Population. Der hauptsächlich betrachtete Analysezeitraum war von Behandlungsbeginn bis Studienende (on-study). Ergänzende Analysen betrachteten den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis 7 Tage nach Behandlung (OT-7). Zusätzliche UE-Analysen, bei denen erkrankungsbezogenen Ereignisse unberücksichtigt blieben, wurden durchgeführt und sind im Nachberechnungsdokument zur Sicherheit in Modul 5 abgelegt.
1517-CL-0310	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ROCKIES (D5740C00002)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
PYRENEES (1517-CL-0613)	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
FGCL-4592-806	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0307	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
1517-CL-0304	Siehe Operationalisierung DOLOMITES.
ChiCTR 2000035054	Zu dieser Prüfarzt-initiierten Studie waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar. Ereigniszeitanalysen konnten basierend auf den verfügbaren Daten nicht nachberechnet werden. Es werden deskriptive Analysen inkl. RR, OR und ARR zu UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE dargestellt. Basis der Analysen war die Safety-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zeit bis zum ersten UE

Tabelle Anhang 4G-133: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	323	297 (92,0)	1,9 [1,6; 2,3]	293	272 (92,8)	2,7 [1,8; 2,9]	1,10 [0,93; 1,30] p = 0,250
Schweres UE	323	185 (57,3)	18,1 [13,9; 21,4]	293	165 (56,3)	18,7 [14,6; 22,4]	1,06 [0,86; 1,31] p = 0,587
SUE	323	212 (65,6)	12,4 [10,1; 14,5]	293	182 (62,1)	14,7 [12,1; 17,2]	1,18 [0,97; 1,44] p = 0,102
Therapieabbruch aufgrund von UE	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,03; 4,26] p = 0,041
Tod aufgrund von UE	323	40 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	37 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,63; 1,55] p = 0,968

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-134: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	323	277 (85,8)	1,9 [1,6; 2,3]	293	248 (84,6)	2,7 [1,8; 2,9]	1,09 [0,92; 1,29] p = 0,331
Schweres UE	323	146 (45,2)	15,6 [13,5; 22,9]	293	126 (43,0)	14,6 [12,0; 17,1]	0,99 [0,78; 1,25] p = 0,908
SUE	323	173 (53,6)	11,9 [10,2; 14,5]	293	140 (47,8)	13,1 [11,7; 14,9]	1,16 [0,92; 1,44] p = 0,205
Therapieabbruch aufgrund von UE	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,69; 3,49] p = 0,286
Tod aufgrund von UE	323	27 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,60; 1,87] p = 0,855

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-135: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Analyse	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Ereignis	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	131	103 (78,6)	2,3 [1,7; 2,8]	131	92 (70,2)	2,7 [2,2; 3,3]	1,30 [0,98; 1,72] p = 0,071
Schweres UE	131	7 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	5 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,48; 4,72] p = 0,490
SUE	131	23 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	17 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,77; 2,70] p = 0,251
Therapieabbruch aufgrund von UE	131	15 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	7 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [0,93; 5,60] p = 0,071
Tod aufgrund von UE	131	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	131	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-136: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	522	451 (86,4)	2,3 [1,9; 2,7]	517	442 (85,5)	3,3 [2,8; 3,7]	1,16 [1,01; 1,32] p = 0,031
Schweres UE	522	193 (37,0)	n. e. [34,0; n. e.]	517	181 (35,0)	n. e. [44,6; n. e.]	1,11 [0,91; 1,37] p = 0,296
SUE	522	239 (45,8)	27,8 [21,2; 33,2]	517	219 (42,4)	38,6 [27,5; n. e.]	1,17 [0,98; 1,41] p = 0,087
Therapieabbruch aufgrund von UE	522	35 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	20 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,81 [1,05; 3,14] p = 0,034
Tod aufgrund von UE	522	69 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	59 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,87; 1,74] p = 0,245

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-137: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	1.048	910 (86,8)	3,2 [2,8; 3,7]	1.053	906 (86,0)	4,1 [3,7; 4,6]	1,15 [1,05; 1,26] p = 0,003
Schweres UE	1.048	500 (47,7)	31,6 [28,5; 36,7]	1.053	469 (44,5)	37,4 [32,1; n. e.]	1,11 [0,98; 1,26] p = 0,105
SUE	1.048	650 (62,0)	16,9 [14,8; 19,2]	1.053	633 (60,1)	19,2 [17,1; 20,9]	1,08 [0,97; 1,21] p = 0,164
Therapieabbruch aufgrund von UE	1.048	58 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,32 [1,46; 3,68] p < 0,001
Tod aufgrund von UE	1.048	231 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	214 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,92; 1,33] p = 0,279

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-138: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	370	342 (92,4)	2,0 [1,7; 2,3]	370	341 (92,2)	2,3 [1,9; 2,8]	1,10 [0,94; 1,27] p = 0,235
Schweres UE	370	223 (60,3)	17,7 [14,4; 20,6]	370	224 (60,5)	19,7 [15,6; 22,9]	1,06 [0,88; 1,28] p = 0,508
SUE	370	250 (67,6)	12,3 [10,0; 14,4]	370	251 (67,8)	15,6 [12,5; 19,0]	1,10 [0,93; 1,32] p = 0,264
Therapieabbruch aufgrund von UE	370	28 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,06; 3,61] p = 0,033
Tod aufgrund von UE	370	73 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	63 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,94; 1,85] p = 0,104

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-139: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	414	360 (87,0)	3,7 [2,9; 4,8]	420	363 (86,4)	4,4 [3,3; 5,1]	1,06 [0,92; 1,23] p = 0,411
Schweres UE	414	189 (45,7)	n. e. [22,7; n. e.]	420	153 (36,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [1,06; 1,62] p = 0,014
SUE	414	214 (51,7)	21,7 [18,4; n. e.]	420	194 (46,2)	n. e. [22,1; n. e.]	1,15 [0,95; 1,39] p = 0,162
Therapieabbruch aufgrund von UE	414	35 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,29; 4,22] p = 0,005
Tod aufgrund von UE	414	78 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	59 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [1,02; 2,00] p = 0,039

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-140: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	204	180 (88,2)	1,1 [0,9; 1,4]	100	66 (66,0)	3,7 [2,2; 4,6]	1,91 [1,43; 2,54] p < 0,001
Schweres UE	204	72 (35,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	11 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,17 [1,67; 6,04] p < 0,001
SUE	204	49 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	11 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,04 [1,05; 3,98] p = 0,036
Therapieabbruch aufgrund von UE	204	23 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,32 [1,24; 22,79] p = 0,024
Tod aufgrund von UE	204	5 (2,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	100	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-141: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	150	129 (86,0)	1,4 [1,1; 1,9]	152	126 (82,9)	1,9 [1,5; 2,5]	1,21 [0,95; 1,55] p = 0,129
Schweres UE	150	4 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,31; 6,25] p = 0,660
SUE	150	31 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	22 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,90; 2,69] p = 0,113
Therapieabbruch aufgrund von UE	150	13 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	8 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,71; 4,15] p = 0,229
Tod aufgrund von UE	150	2 (1,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	152	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-142: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
on-study							
UE	97	77 (79,4)	1,9 [1,4; 2,3]	32	25 (78,1)	2,7 [1,3; 4,0]	1,63 [1,03; 2,58] p = 0,036
Schweres UE	97	1 (1,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	32	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
SUE	97	15 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	2 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,42 [0,78; 14,95] p = 0,103
Therapieabbruch aufgrund von UE	97	7 (7,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	32	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
Tod aufgrund von UE	97	1 (1,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	32	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-143: Ergebnisse für „UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054

Studie ChiCTR 2000035054 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs.ESA**		
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI] p-Wert[c]**	**ARR[d] [95 %-KI]**
UE	86	38 (44)	43	15 (35)	1,27 [0,79; 2,03]	1,48 [0,69; 3,15] p = 0,347	0,09 [-0,08; 0,26]
SUE[b]	86	2 (2)	43	1 (0,4)[d]	1 [0,09; 10,72]	1 [0,09; 11,3] p = 1	0 [-0,06, 0,06]

Studie ChiCTR 2000035054 Analyse Ereignis	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs.ESA		
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI] p-Wert[c]	ARR[d] [95 %-KI]
Therapie-abbruch aufgrund von UE	86	4 (4,7)[d]	43	3 (7,0)[d]	0,67 [0,16; 2,85]	0,65 [0,14; 3,05] p = 0,6854	-0,02 [-0,11, 0,06]
Zu dieser Prüfarzt-initiierten Studie waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar. Ereigniszeitanalysen konnten basierend auf den verfügbaren Daten nicht nachberechnet werden. a: Anzahl an Patienten in der Auswertung. b: Roxadustat-Arm: Myokardinfarkt (n = 1); Todesfall (n = 1); ESA-Arm: Todesfall (n = 1) c: Fisher's Exact Test d: Eigene Berechnung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE (OT-7, Ergänzende Analysen)

Tabelle Anhang 4G-144: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Analyse Ereignis	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,91 [1,31; 6,44] p = 0,009
Tod aufgrund von UE	323	30 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	20 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,75; 2,35] p = 0,327
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-145: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [0,94; 6,09] p = 0,066
Tod aufgrund von UE	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,70; 2,95] p = 0,318

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-146: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	131	13 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	4 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,45 [1,12; 10,58] p = 0,030
Tod aufgrund von UE[c]	131	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	131	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Tod aufgrund von UE OT-7 konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.

Studie 1517-CL-0310 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-147: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	522	31 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [1,10; 3,68] p = 0,023
Tod aufgrund von UE	522	51 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	52 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,71; 1,55] p = 0,801
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-148: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	1.048	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	25 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,42 [1,51; 3,88] p < 0,001
Tod aufgrund von UE	1.048	140 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	161 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,78; 1,23] p = 0,890

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-149: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	370	22 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,82 [0,93; 3,55] p = 0,081
Tod aufgrund von UE	370	47 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	50 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,78; 1,72] p = 0,475

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-150: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	414	35 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,41 [1,33; 4,36] p = 0,004
Tod aufgrund von UE	414	61 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	49 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,98; 2,08] p = 0,063
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-151: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	204	23 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,80 [1,11; 20,69] p = 0,035

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Tod aufgrund von UE	204	5 (2,5)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-152: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	150	12 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	8 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,65; 3,90] p = 0,308
Tod aufgrund von UE	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-153: Ergebnisse für „Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. Tod aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
OT-7							
Therapieabbruch aufgrund von UE	97	1 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Tod aufgrund von UE	97	1 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse zu den übergeordneten UE-Kategorien nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

NDD-Patienten

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) brachen im Roxadustat-Arm 7,7 % (25/323) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 3,8 % (11/293) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,09 (95 %-KI [1,03; 4,26], p = 0,041) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

UE

In der Safety-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 86,4 % (451/522) der Patienten ein UE, sowie 85,5 % (442/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum UE betrug im Roxadustat-Arm 2,3 Monate (95 %-KI [1,9; 2,7]), sowie im Roxadustat-Arm 3,3 Monate (95 %-KI [2,8; 3,7]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,16 (95 %-KI [1,01; 1,32], p = 0,031) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) brachen im Roxadustat-Arm 6,7 % (35/522) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 3,9 % (20/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,81 (95 %-KI [1,05; 3,14], p = 0,034) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

UE

In der Safety-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 86,8 % (910/1.048) der Patienten ein UE, sowie 86,0 % (906/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum UE betrug im Roxadustat-Arm 3,2 Monate (95 %-KI [2,8; 3,7]), sowie im Roxadustat-Arm 4,1 Monate (95 %-KI [3,7; 4,6]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,15 (95 %-KI [1,05; 1,26], p = 0,003) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) brachen im Roxadustat-Arm 5,5 % (58/1.048) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 2,5 % (26/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,32 (95 %-KI [1,46; 3,68], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) brachen im Roxadustat-Arm 7,6 % (28/370) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 4,3 % (16/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,95 (95 %-KI [1,06; 3,61], p = 0,033) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Schweres UE

In der Safety-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 45,7 % (189/414) der Patienten ein Schweres UE, sowie 36,4 % (153/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Schweres UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,31 (95 %-KI [1,06; 1,62], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) brachen im Roxadustat-Arm 8,5 % (35/414) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 3,8 % (16/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,34 (95 %-KI [1,29; 4,22], p = 0,005) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Tod aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 18,8 % (78/414) der Patienten ein Tod aufgrund von UE, sowie 14,0 % (59/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Tod aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,43 (95 %-KI [1,02; 2,00], p = 0,039) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie FGCL-4592-806

UE

In der Safety-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 88,2 % (180/204) der Patienten ein UE, sowie 66,0 % (66/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum UE betrug im Roxadustat-Arm 1,1 Monate (95 %-KI [0,9; 1,4]), sowie im Roxadustat-Arm 3,7 Monate (95 %-KI [2,2; 4,6]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,91 (95 %-KI [1,43; 2,54], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Schweres UE

In der Safety-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 35,3 % (72/204) der Patienten ein Schweres UE, sowie 11,0 % (11/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Schweres UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,17 (95 %-KI [1,67; 6,04], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

SUE

In der Safety-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 24,0 % (49/204) der Patienten ein SUE, sowie 11,0 % (11/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum SUE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,04 (95 %-KI [1,05; 3,98], p = 0,036) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Safety-Population der Studie FGCL-4592-806 brachen im Roxadustat-Arm 11,3 % (23/204) der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab, sowie 2,0 % (2/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 5,32 (95 %-KI [1,24; 22,79], p = 0,024) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0304

UE

In der Safety-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 79,4 % (77/97) der Patienten ein UE, sowie 78,1 % (25/32) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum UE betrug im Roxadustat-Arm 1,9 Monate (95 %-KI [1,4; 2,3]), sowie im Roxadustat-Arm 2,7 Monate (95 %-KI [1,3; 4,0]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,63 (95 %-KI [1,03; 2,58], p = 0,036) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

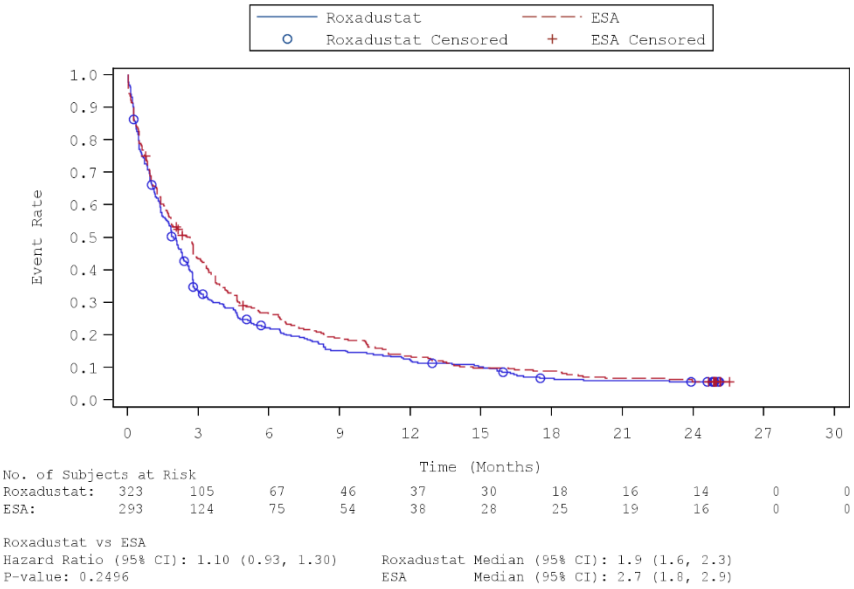


Abbildung Anhang 4G-274: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

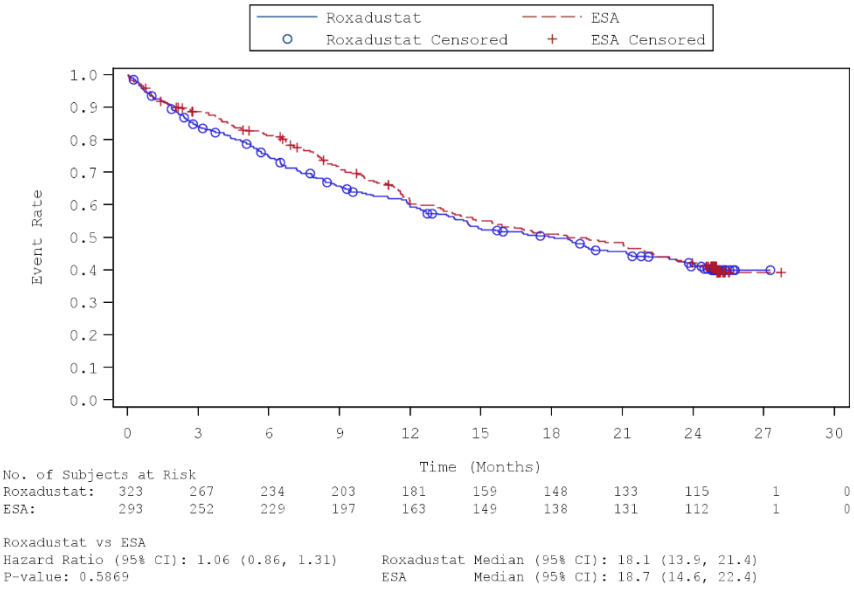


Abbildung Anhang 4G-275: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

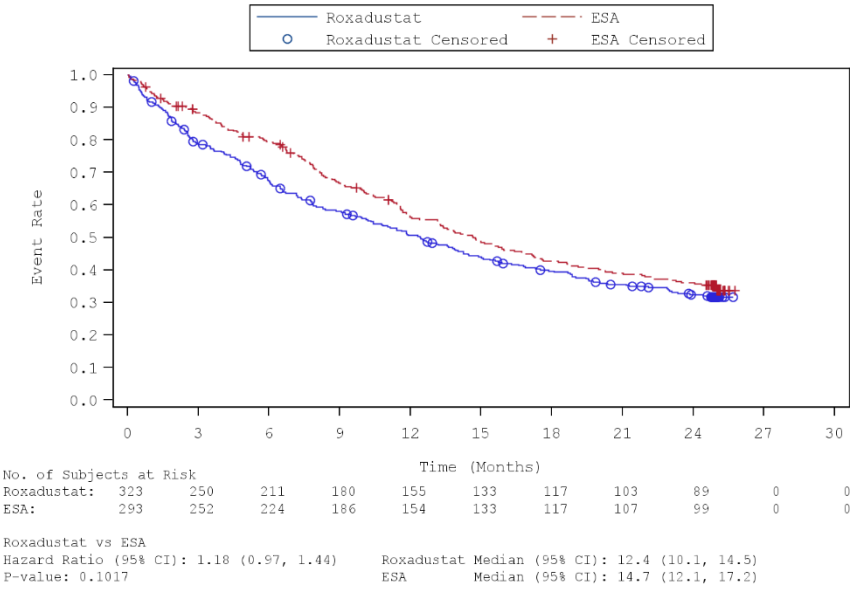


Abbildung Anhang 4G-276: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

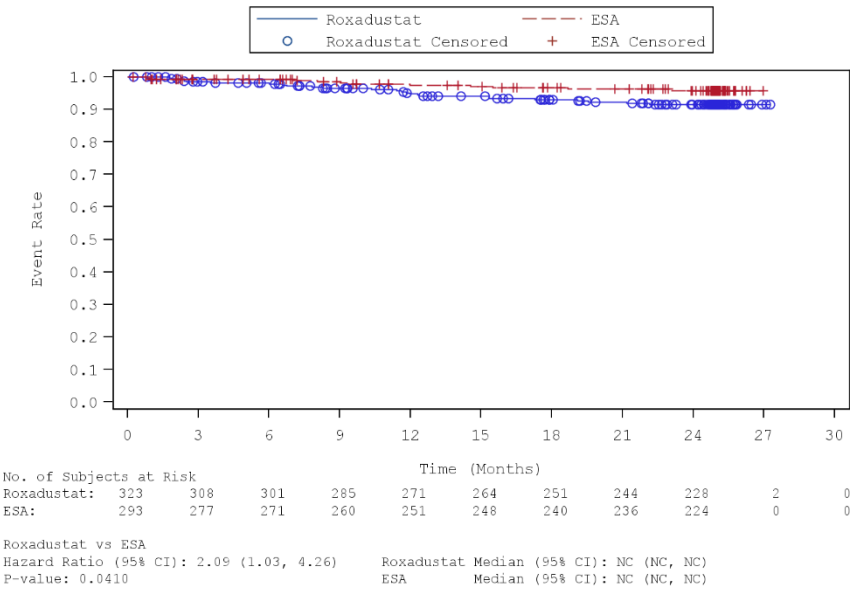


Abbildung Anhang 4G-277: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

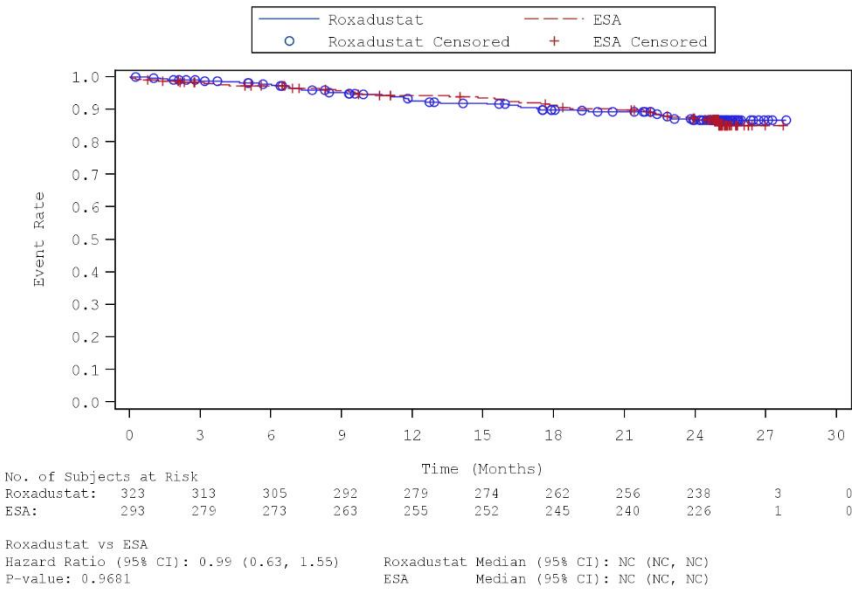


Abbildung Anhang 4G-278: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

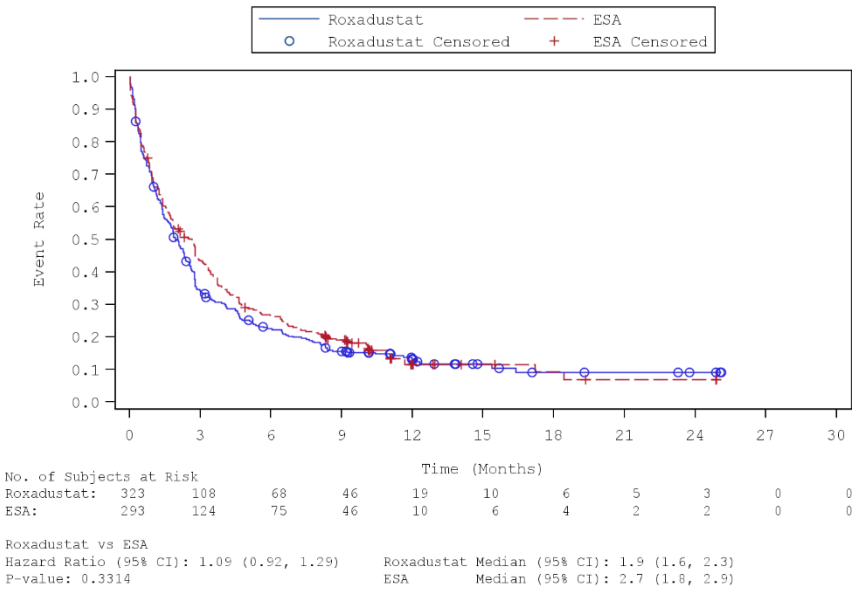


Abbildung Anhang 4G-279: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

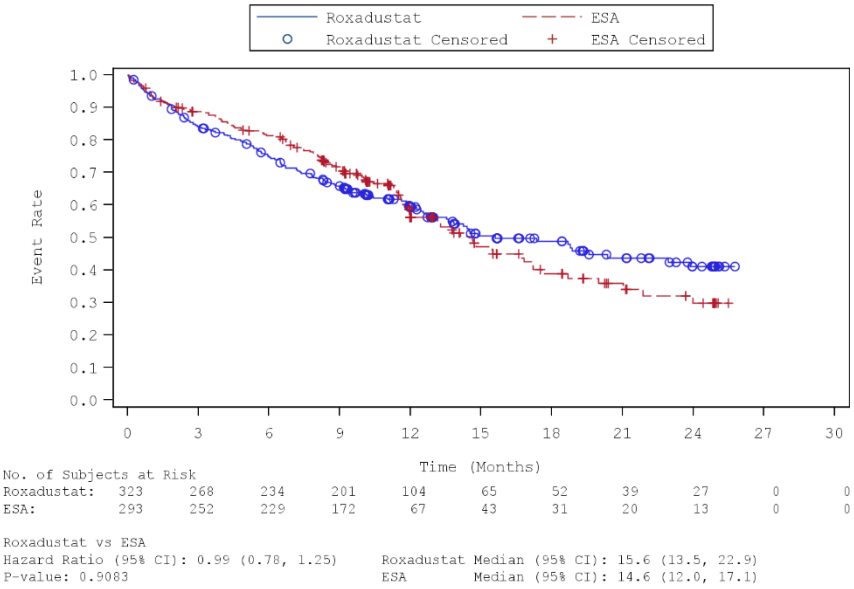


Abbildung Anhang 4G-280: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

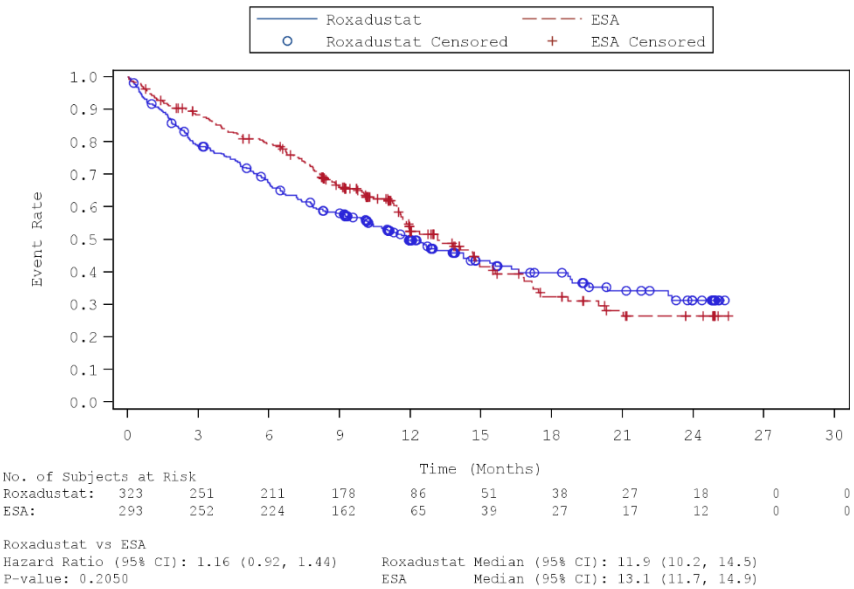


Abbildung Anhang 4G-281: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

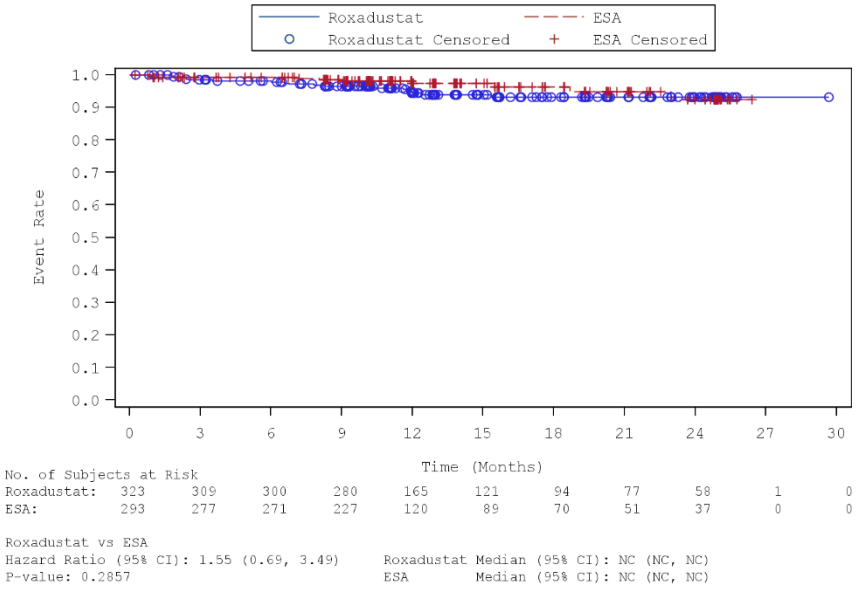


Abbildung Anhang 4G-282: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

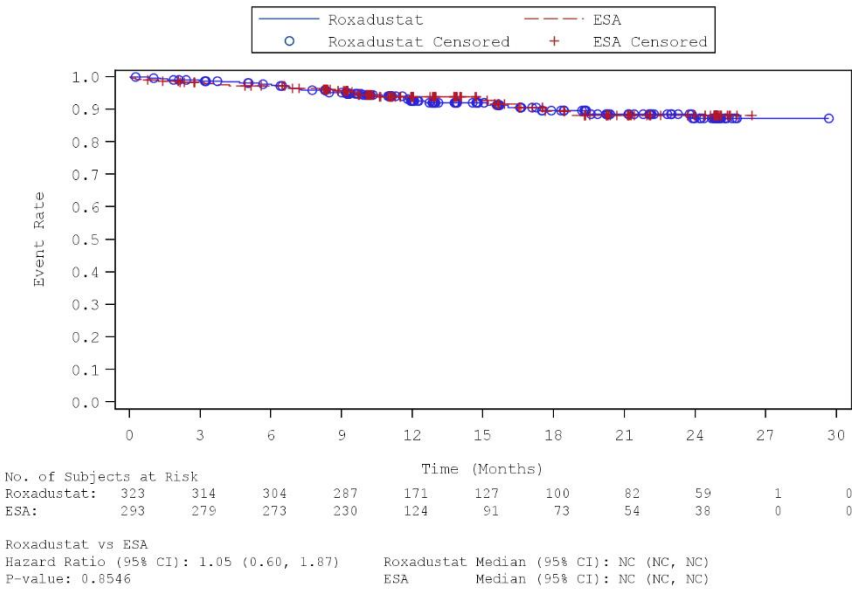


Abbildung Anhang 4G-283: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

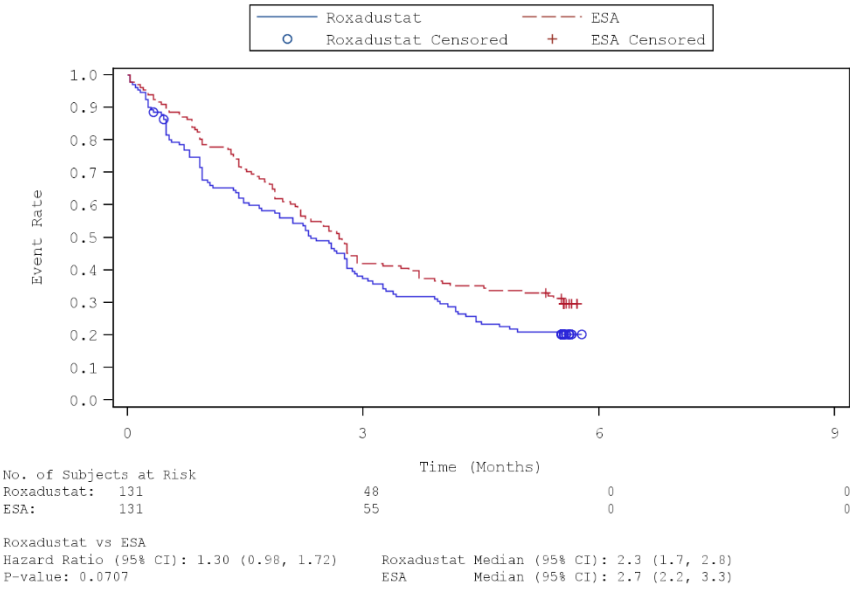


Abbildung Anhang 4G-284: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310

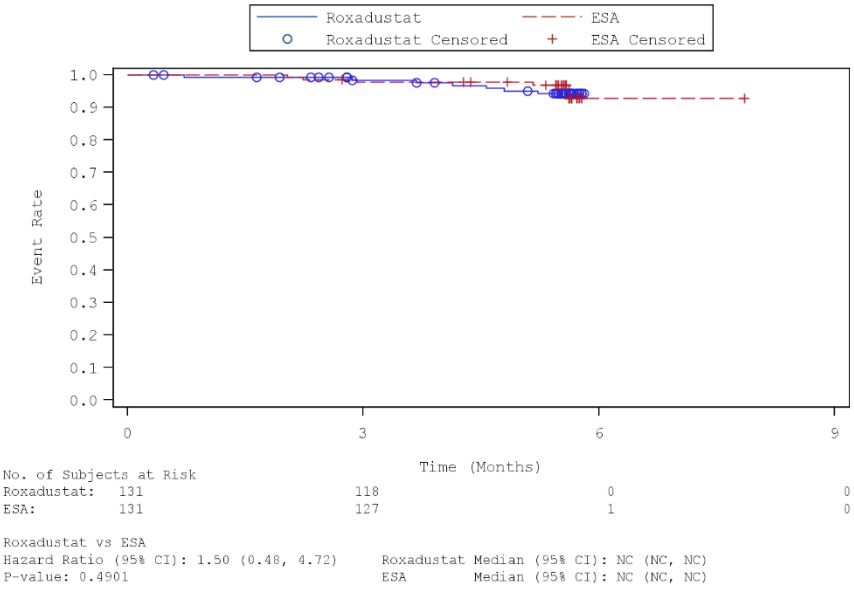


Abbildung Anhang 4G-285: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310

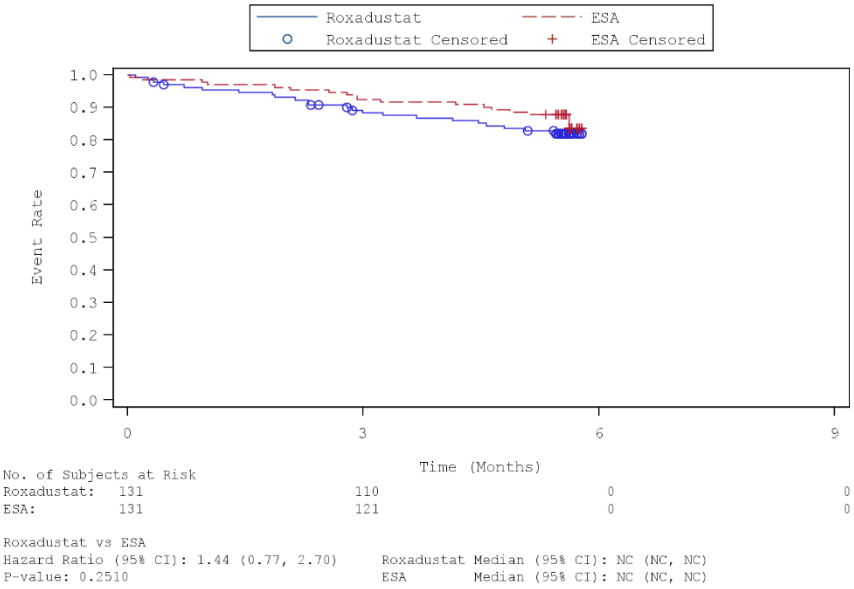


Abbildung Anhang 4G-286: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0310

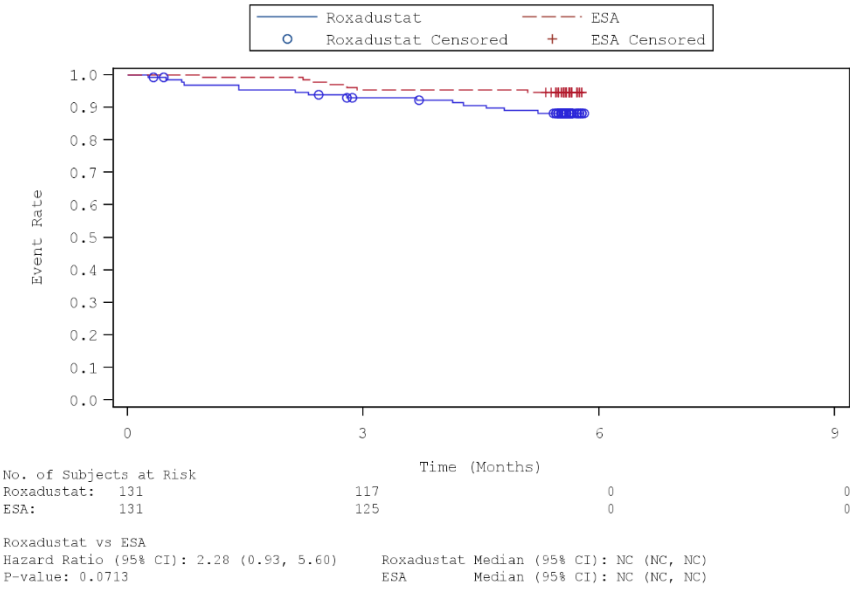


Abbildung Anhang 4G-287: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310

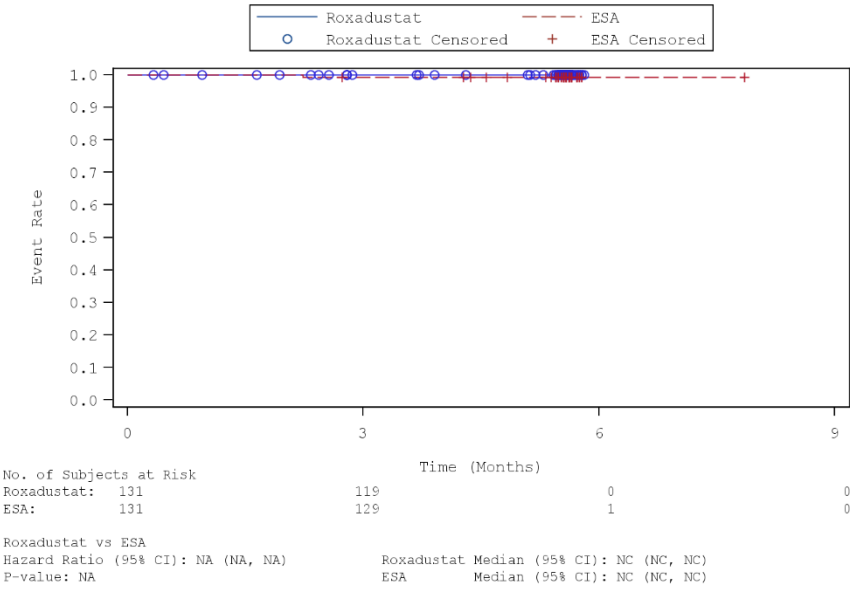


Abbildung Anhang 4G-288: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0310

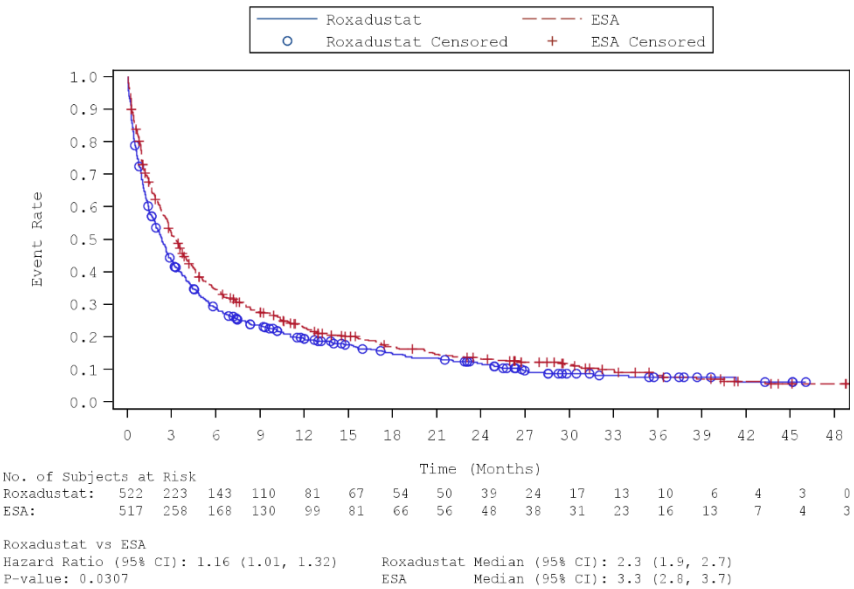


Abbildung Anhang 4G-289: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

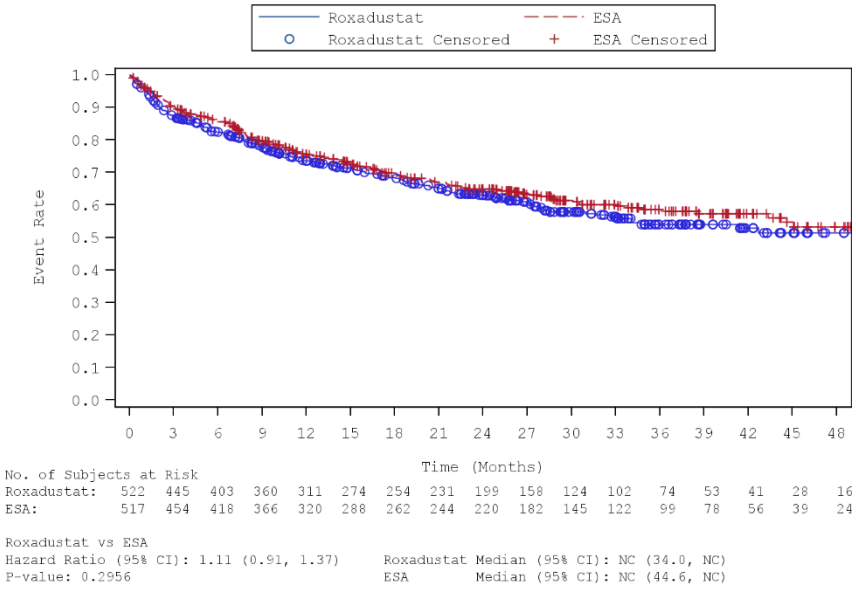


Abbildung Anhang 4G-290: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

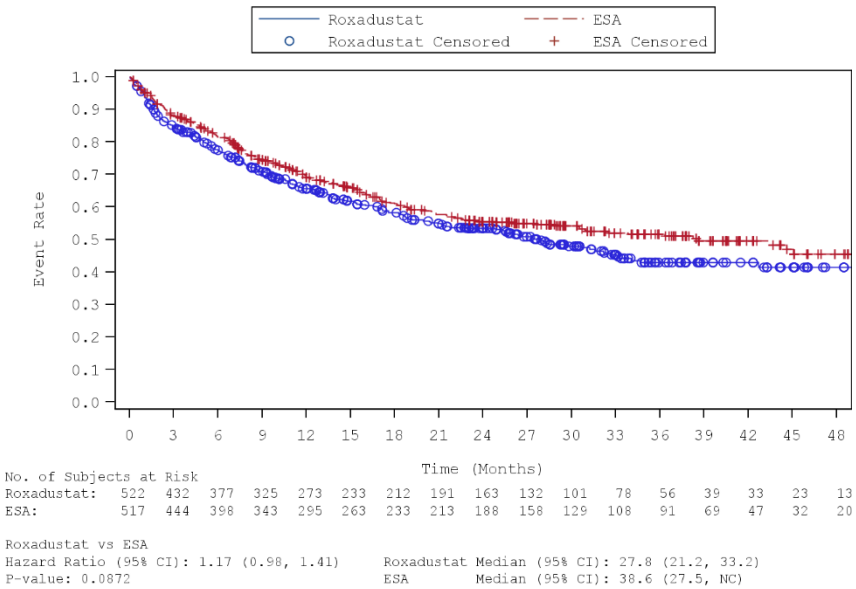


Abbildung Anhang 4G-291: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

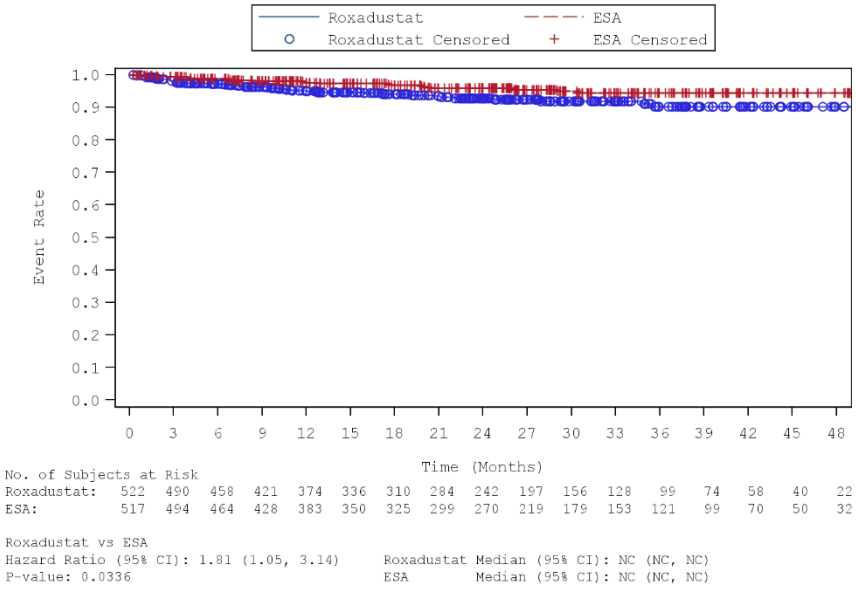


Abbildung Anhang 4G-292: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

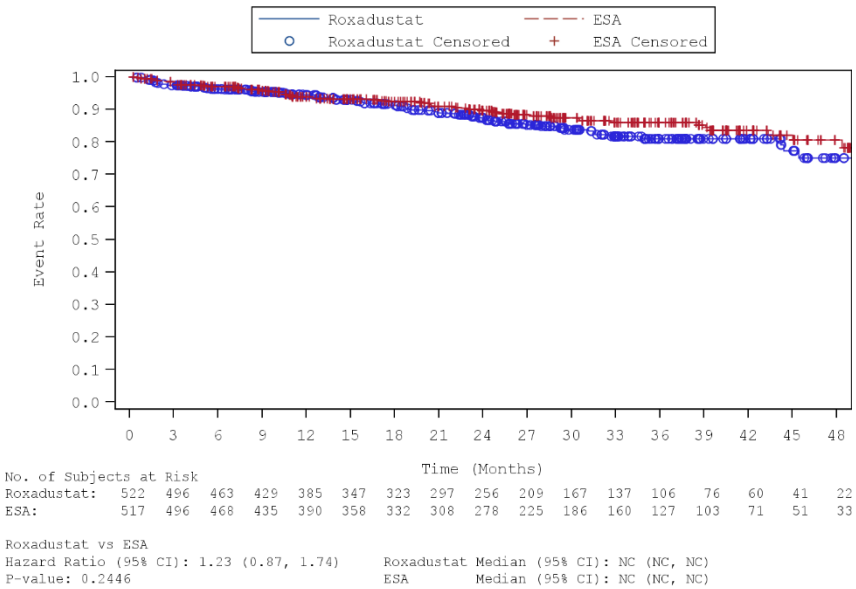


Abbildung Anhang 4G-293: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

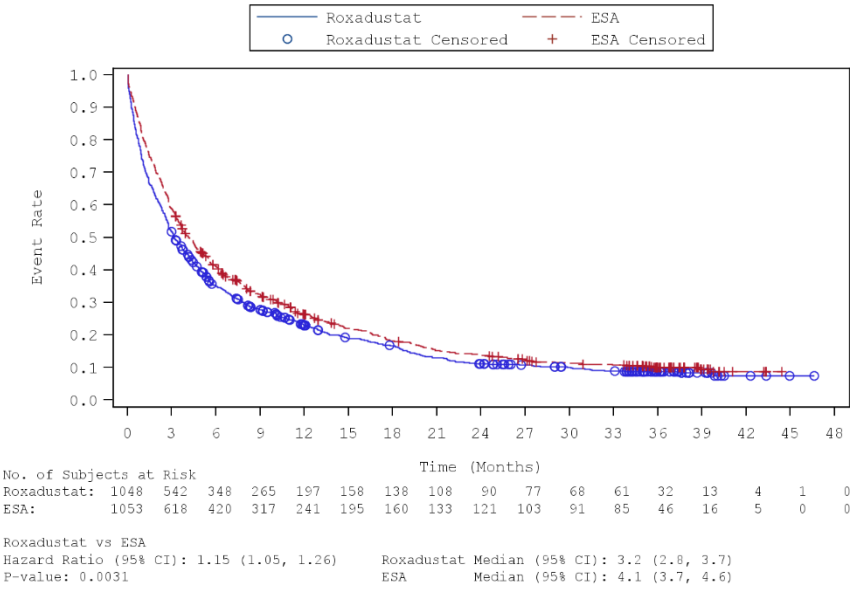


Abbildung Anhang 4G-294: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

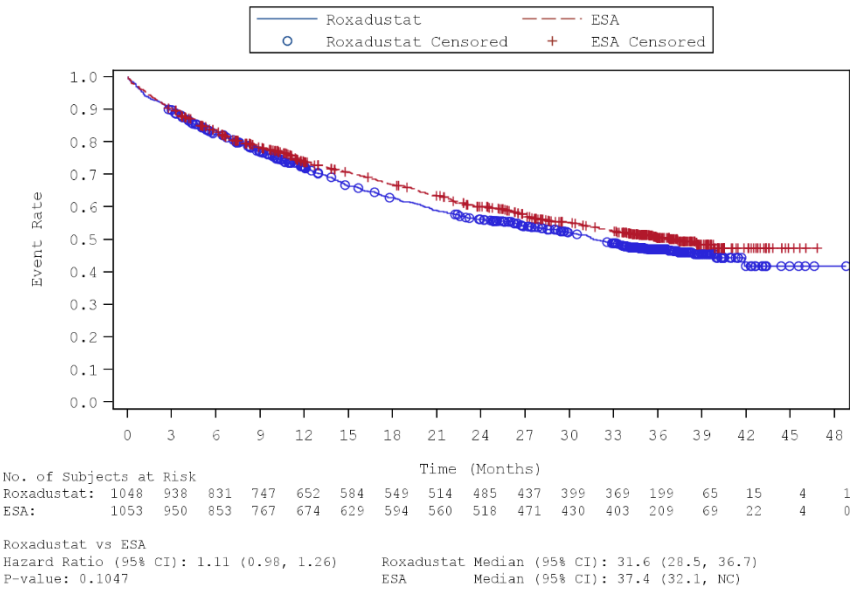


Abbildung Anhang 4G-295: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

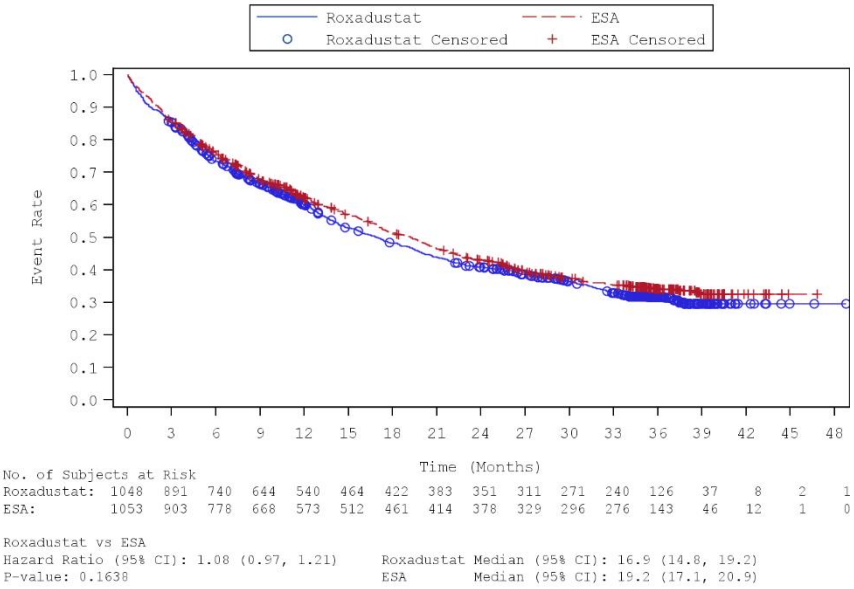


Abbildung Anhang 4G-296: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

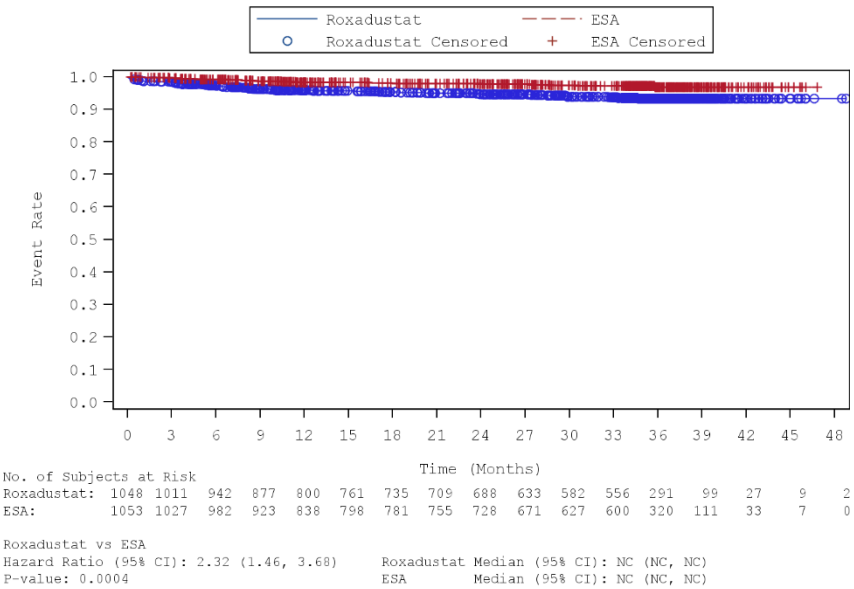


Abbildung Anhang 4G-297: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

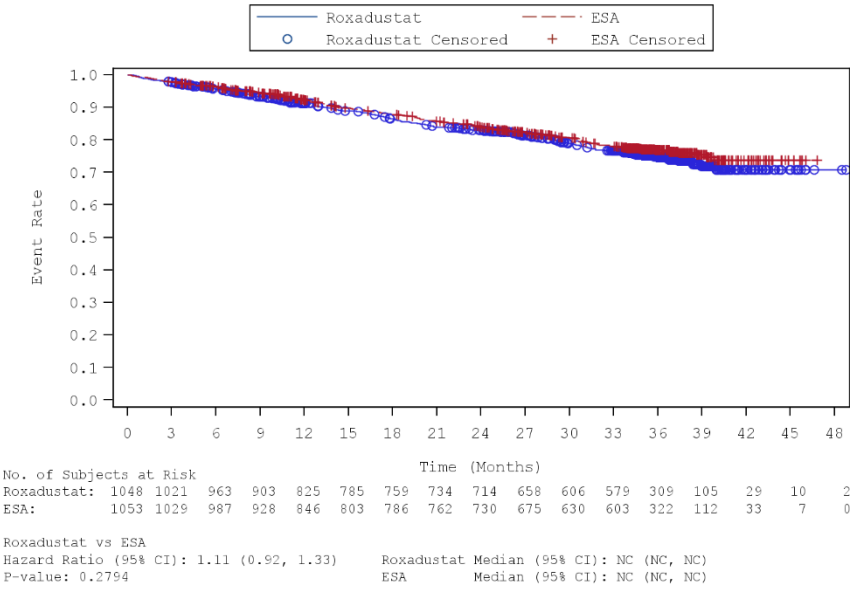


Abbildung Anhang 4G-298: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

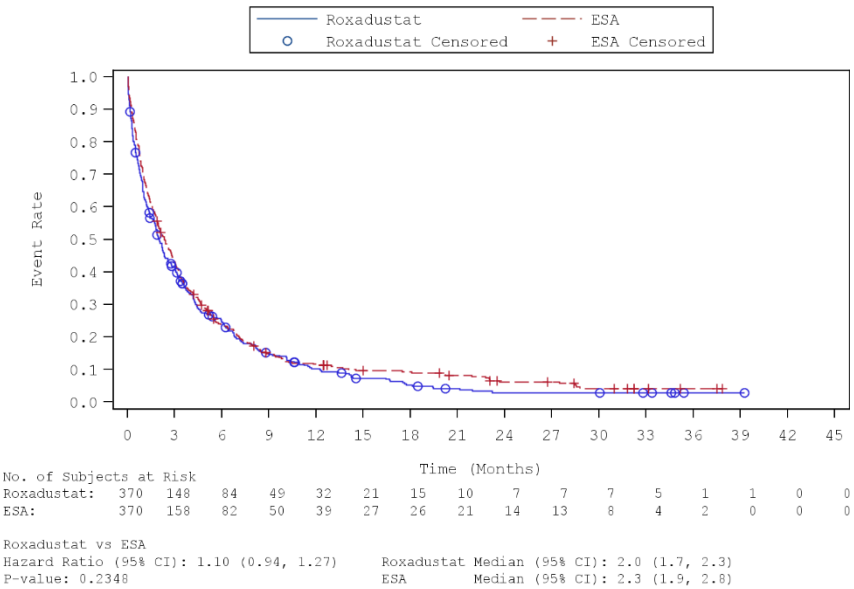


Abbildung Anhang 4G-299: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

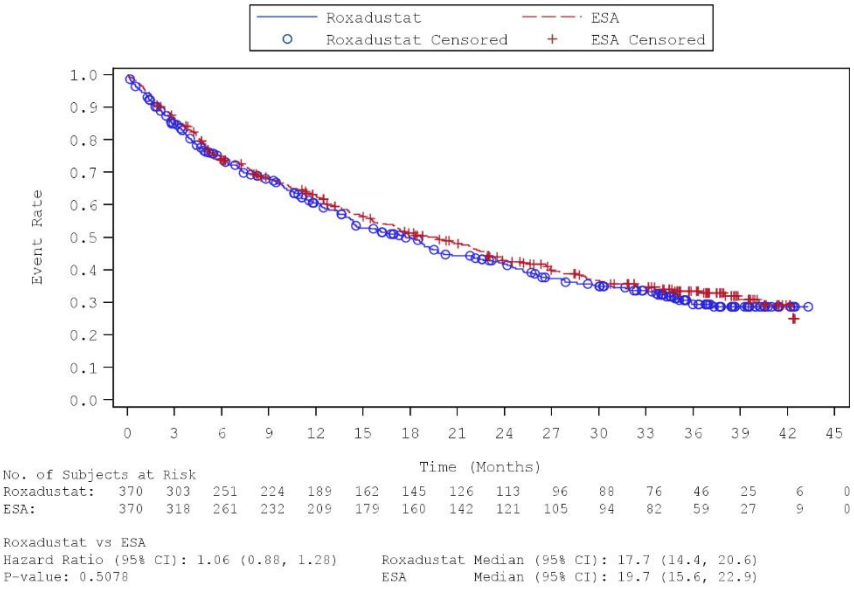


Abbildung Anhang 4G-300: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

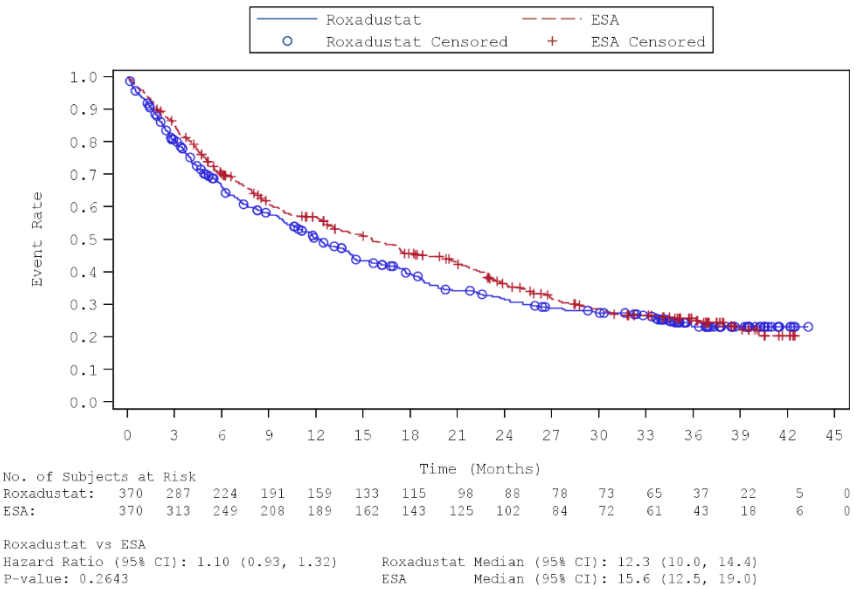


Abbildung Anhang 4G-301: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

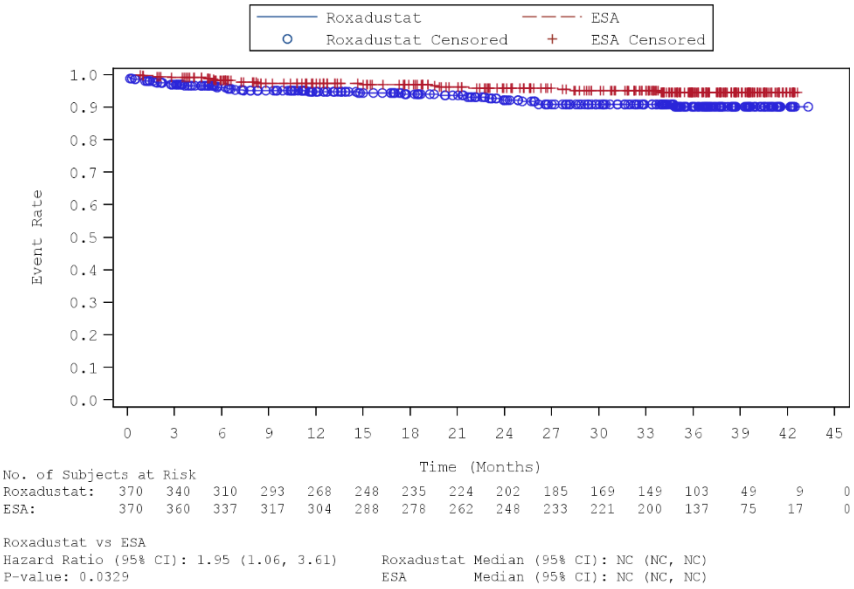


Abbildung Anhang 4G-302: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

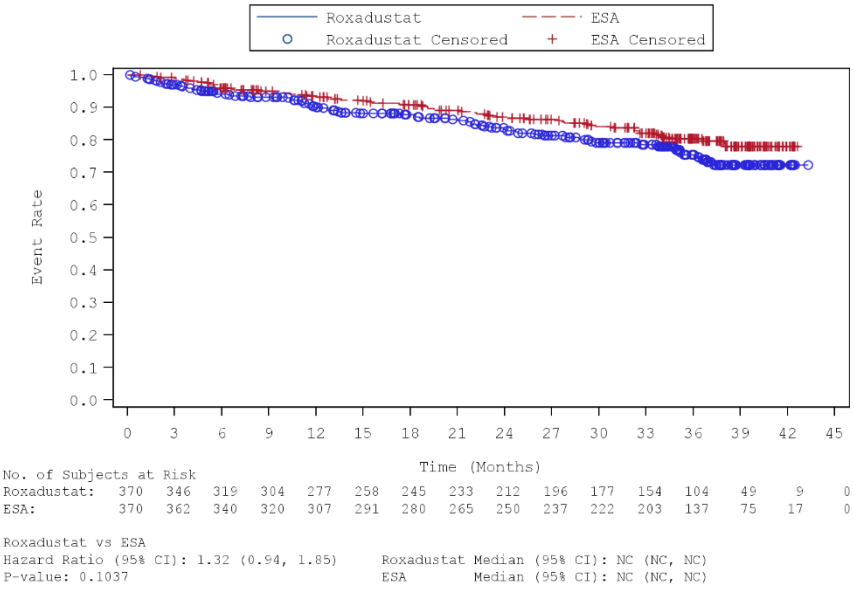


Abbildung Anhang 4G-303: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

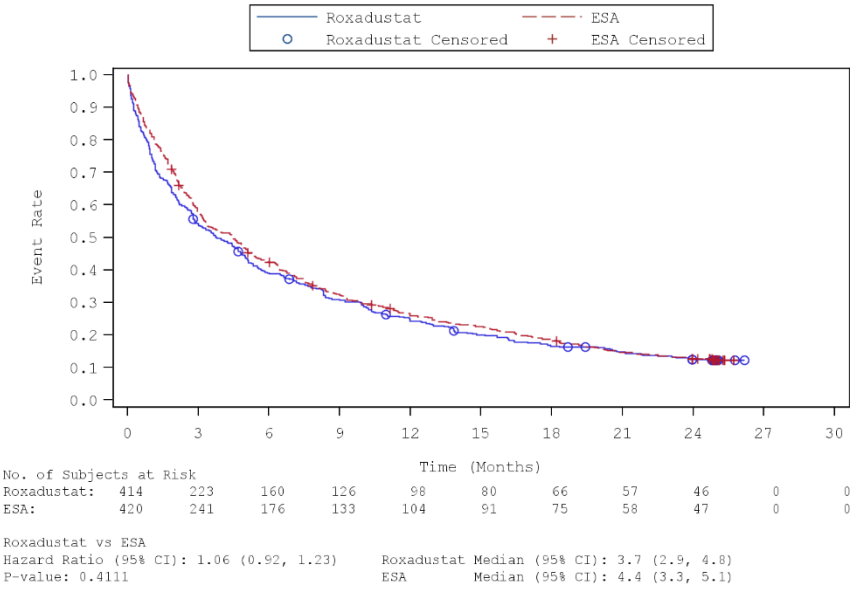


Abbildung Anhang 4G-304: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

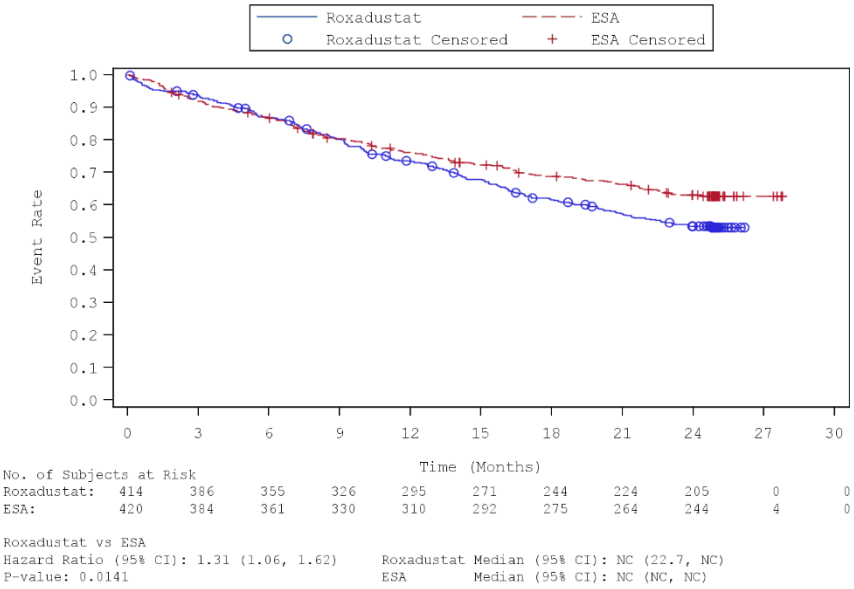


Abbildung Anhang 4G-305: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

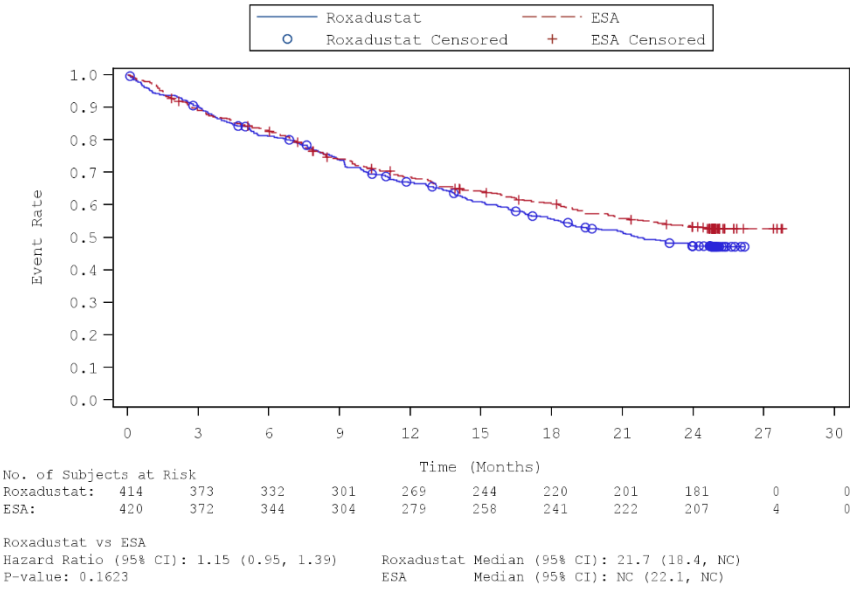


Abbildung Anhang 4G-306: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

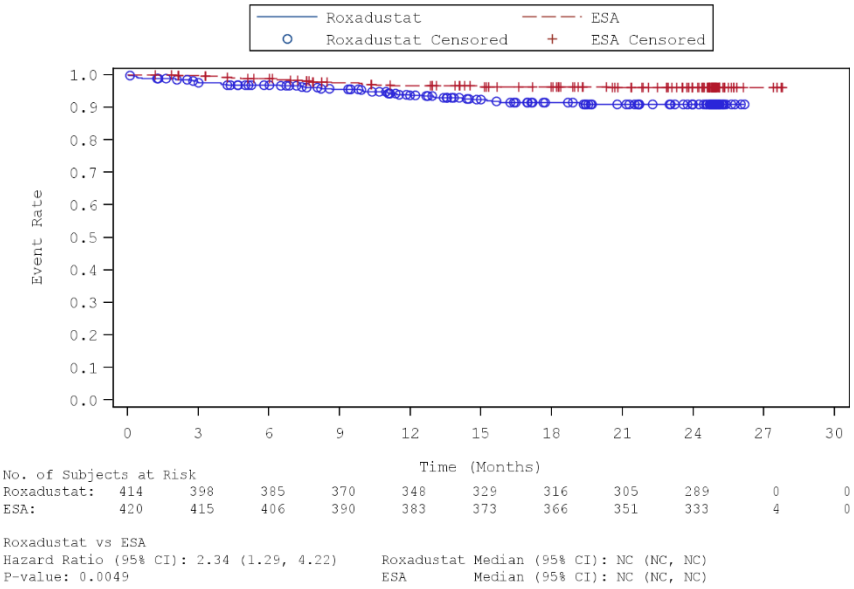


Abbildung Anhang 4G-307: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

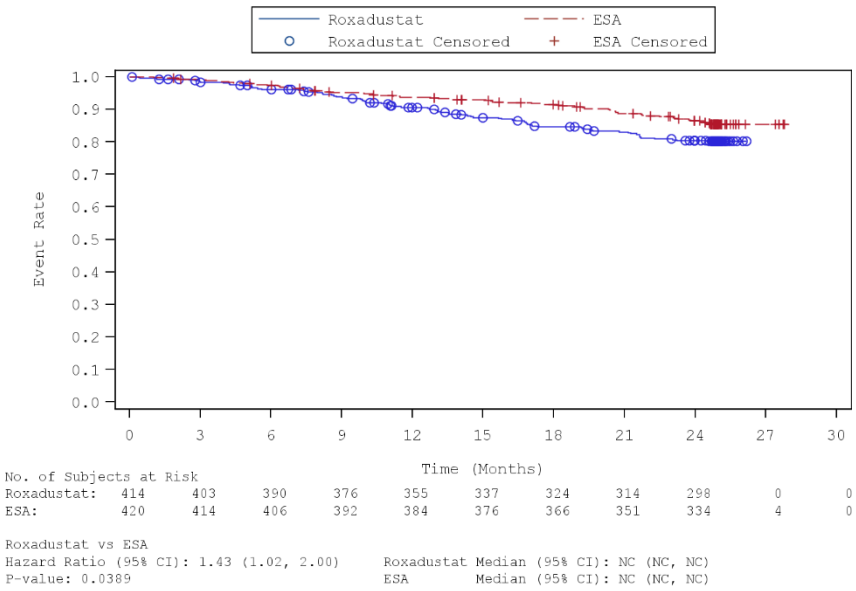


Abbildung Anhang 4G-308: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

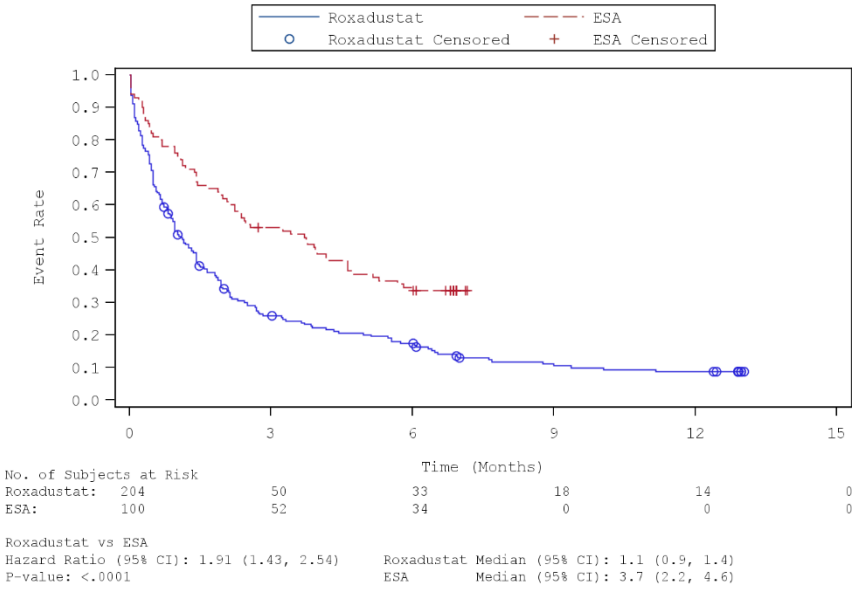


Abbildung Anhang 4G-309: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806

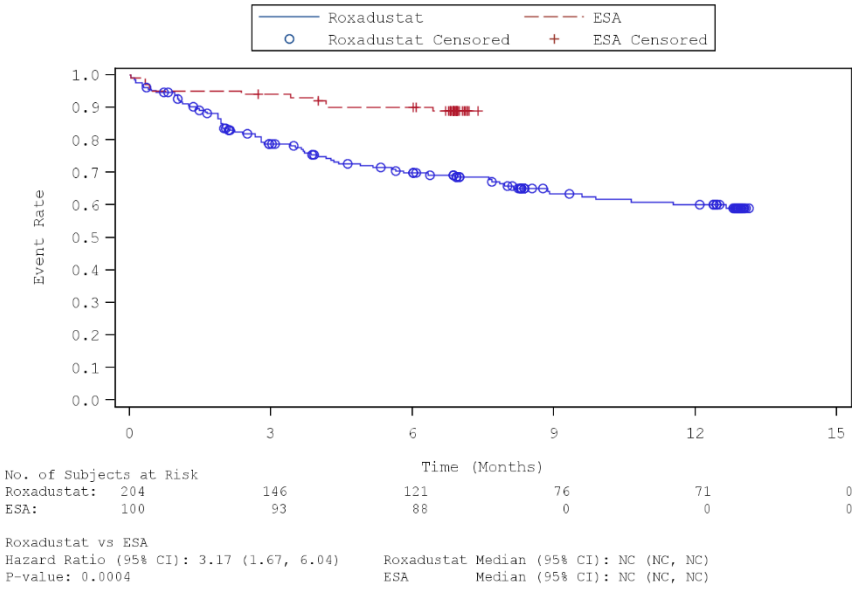


Abbildung Anhang 4G-310: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806

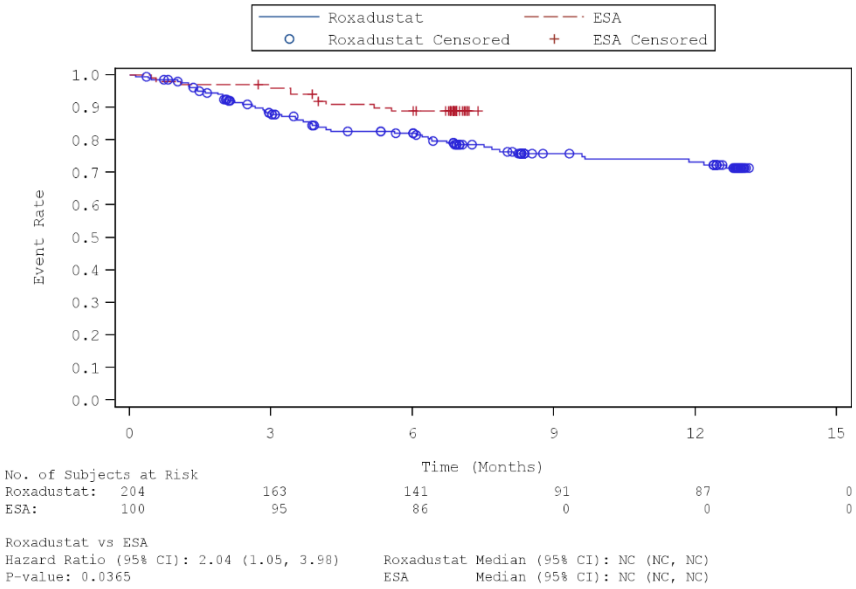


Abbildung Anhang 4G-311: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie FGCL-4592-806

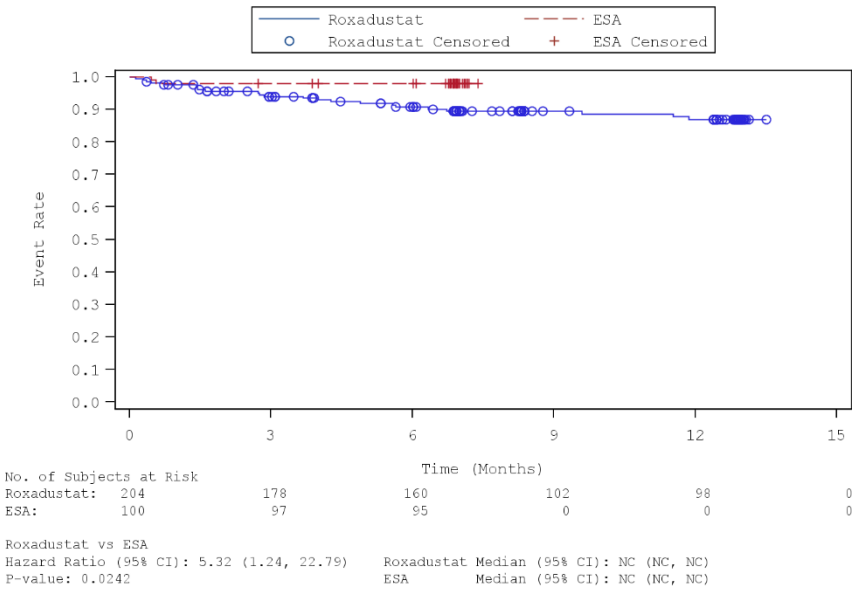


Abbildung Anhang 4G-312: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806

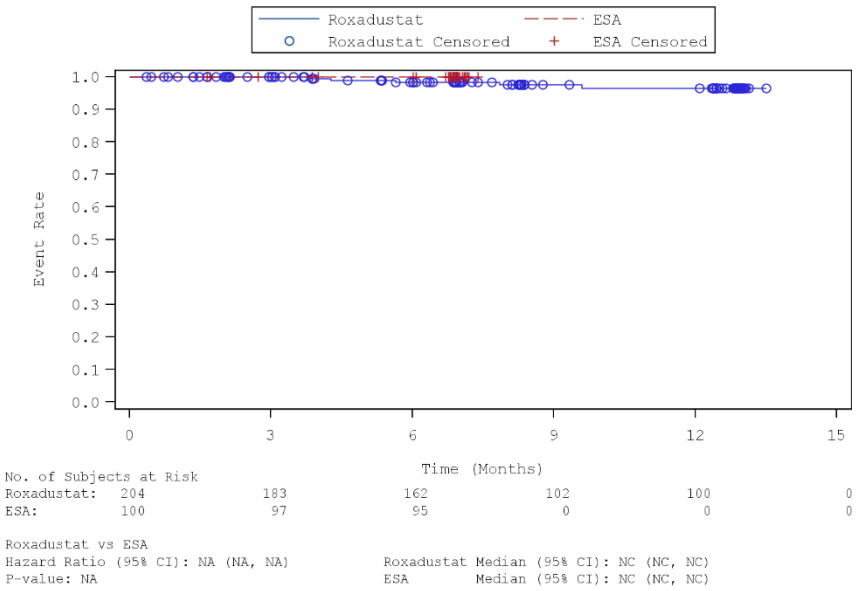


Abbildung Anhang 4G-313: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie FGCL-4592-806

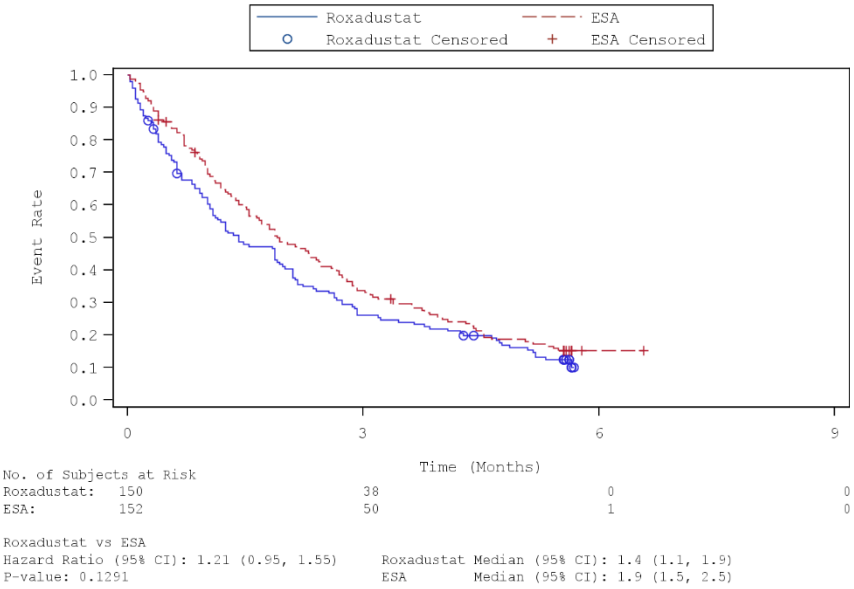


Abbildung Anhang 4G-314: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307

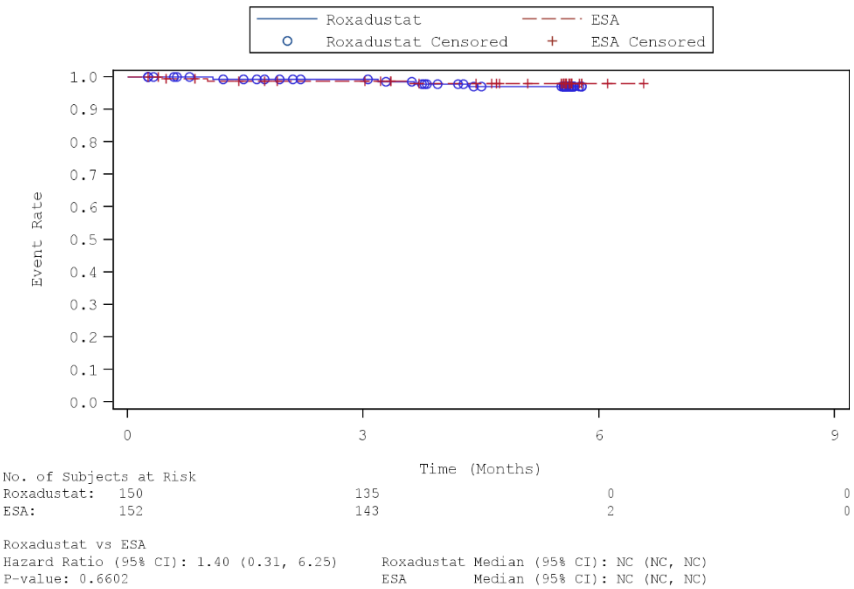


Abbildung Anhang 4G-315: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307

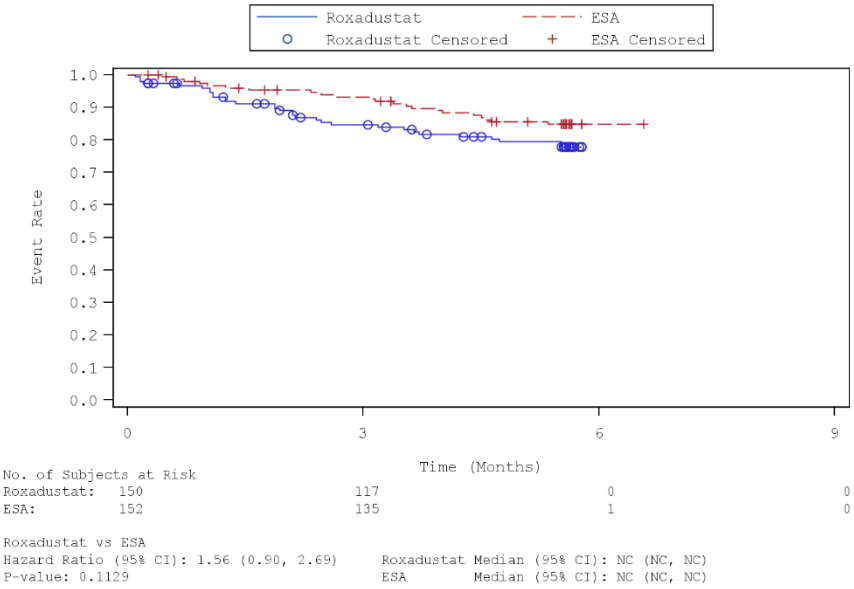


Abbildung Anhang 4G-316: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0307

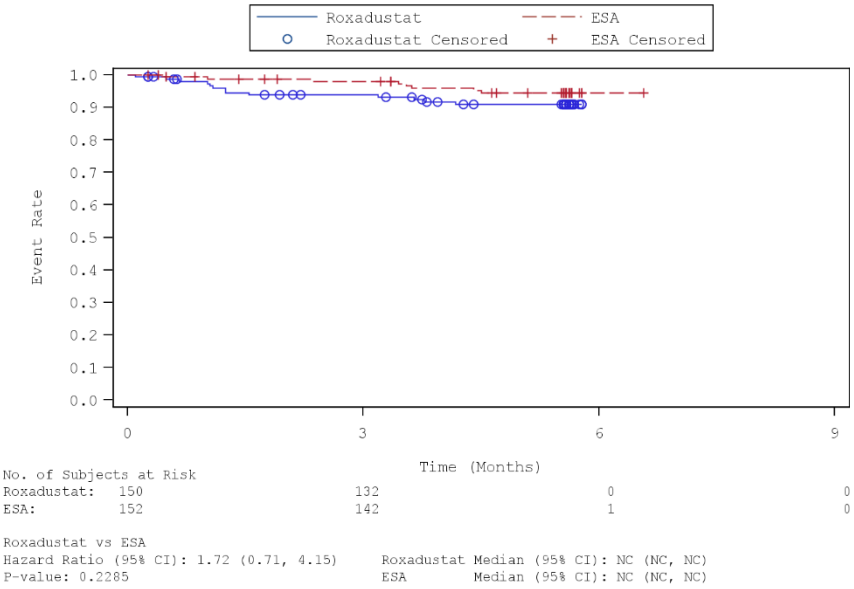


Abbildung Anhang 4G-317: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307

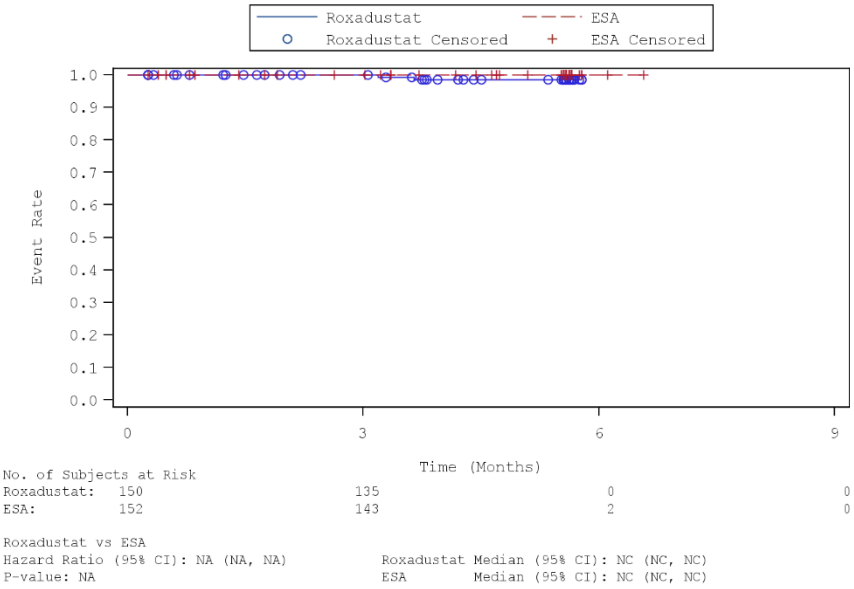


Abbildung Anhang 4G-318: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0307

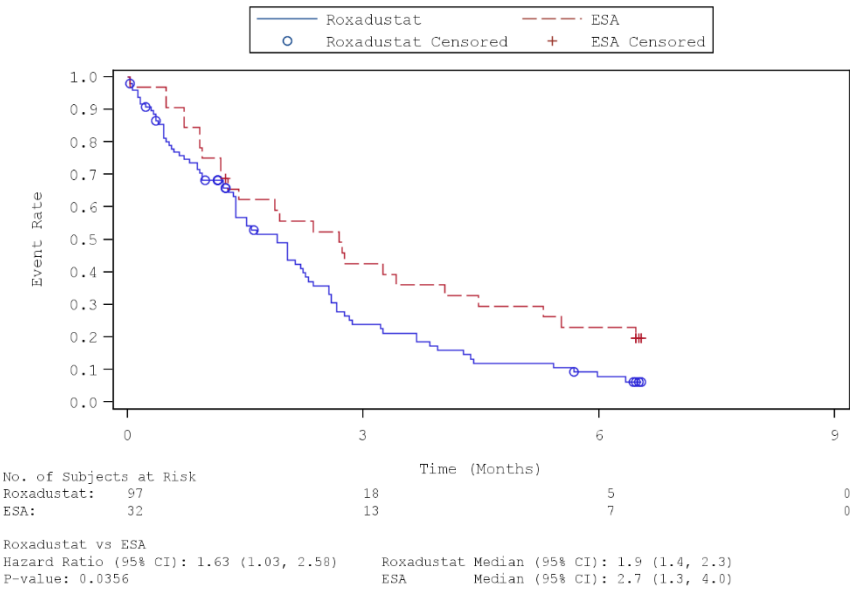


Abbildung Anhang 4G-319: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304

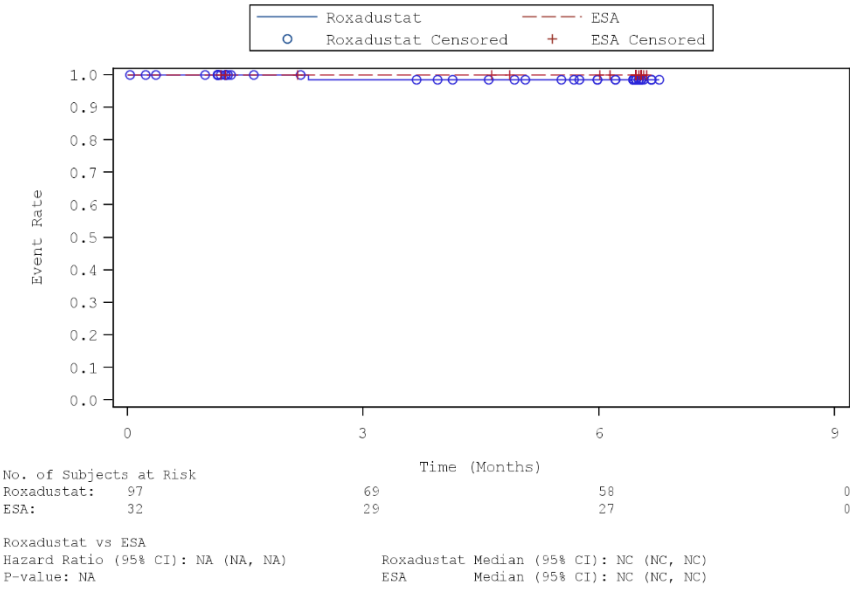


Abbildung Anhang 4G-320: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Schweres UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304

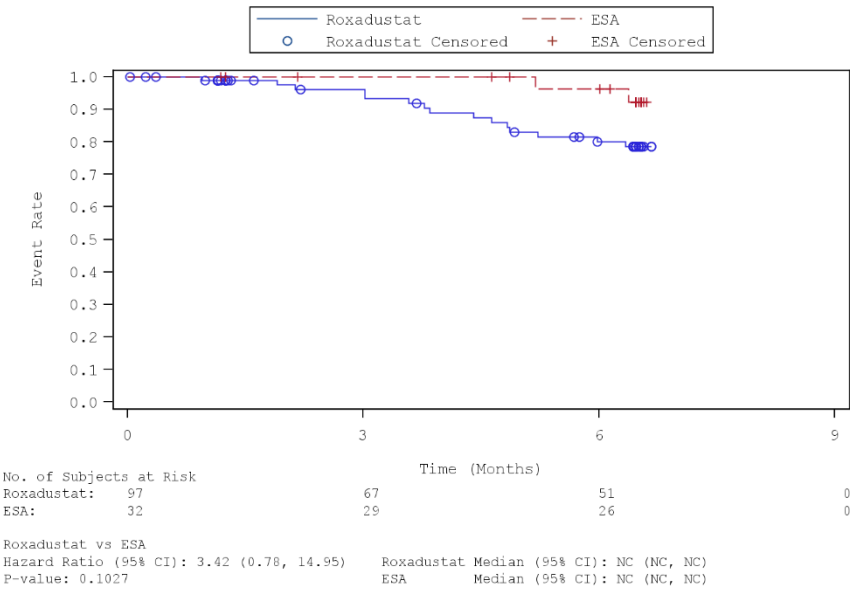


Abbildung Anhang 4G-321: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – SUE on-study“ – Studie 1517-CL-0304

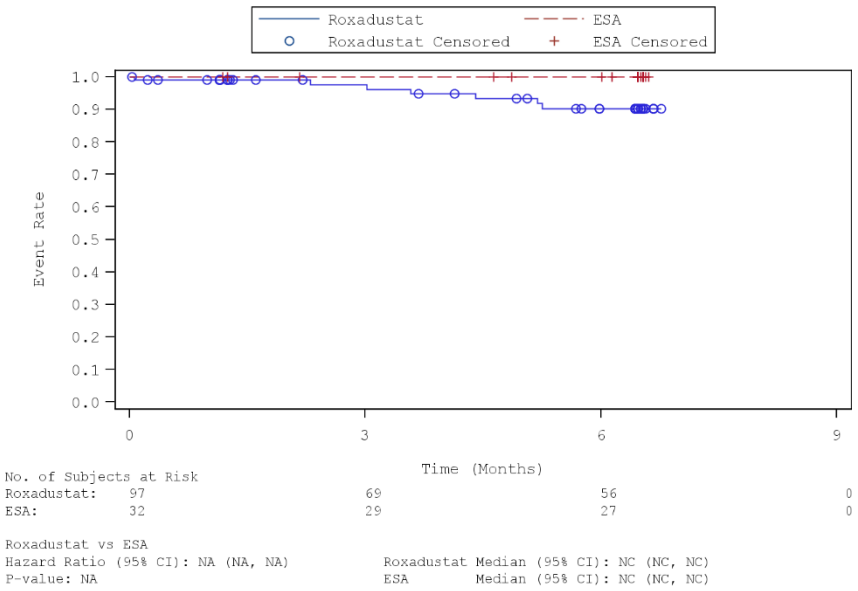


Abbildung Anhang 4G-322: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304

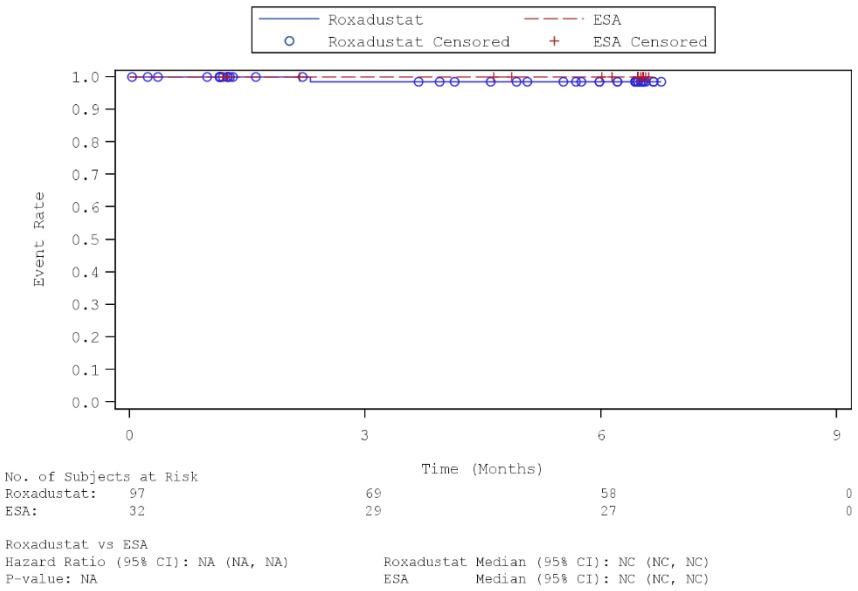


Abbildung Anhang 4G-323: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE on-study“ – Studie 1517-CL-0304

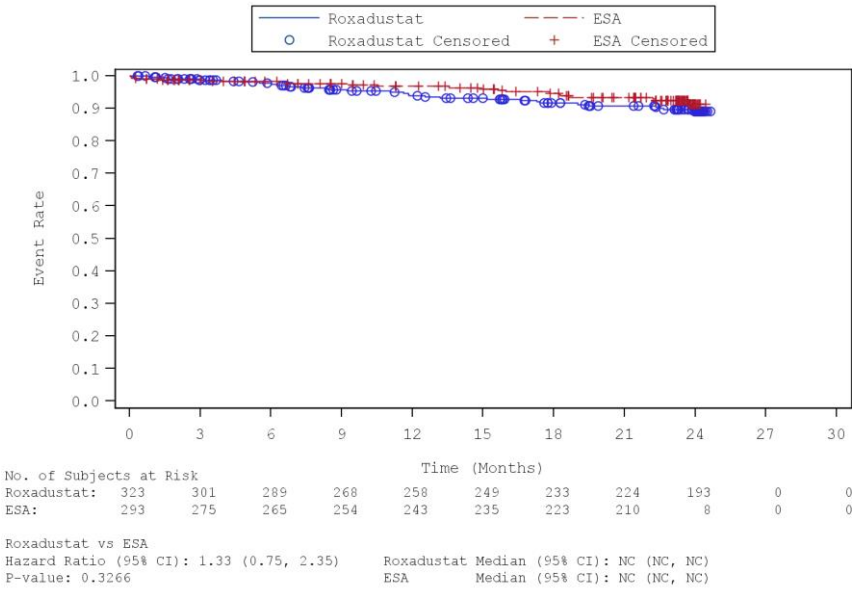


Abbildung Anhang 4G-324: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

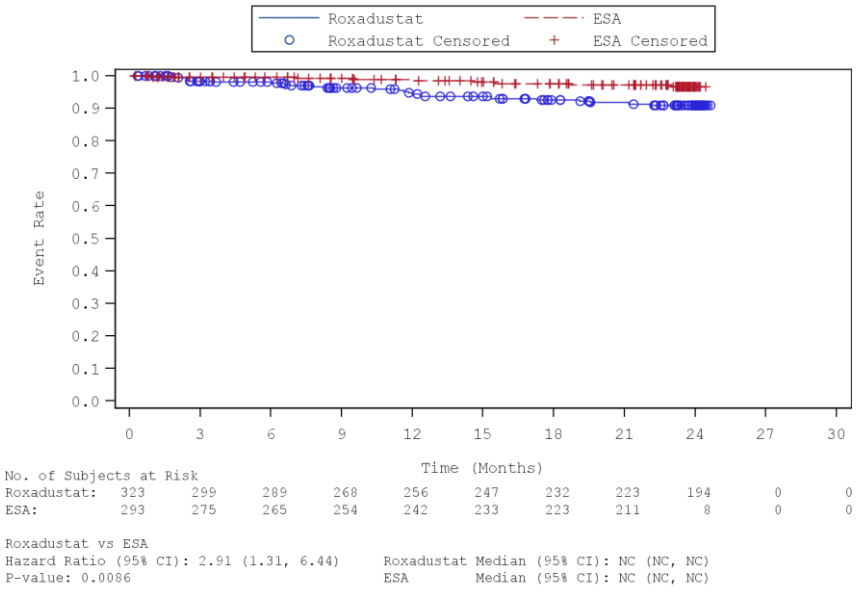


Abbildung Anhang 4G-325: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

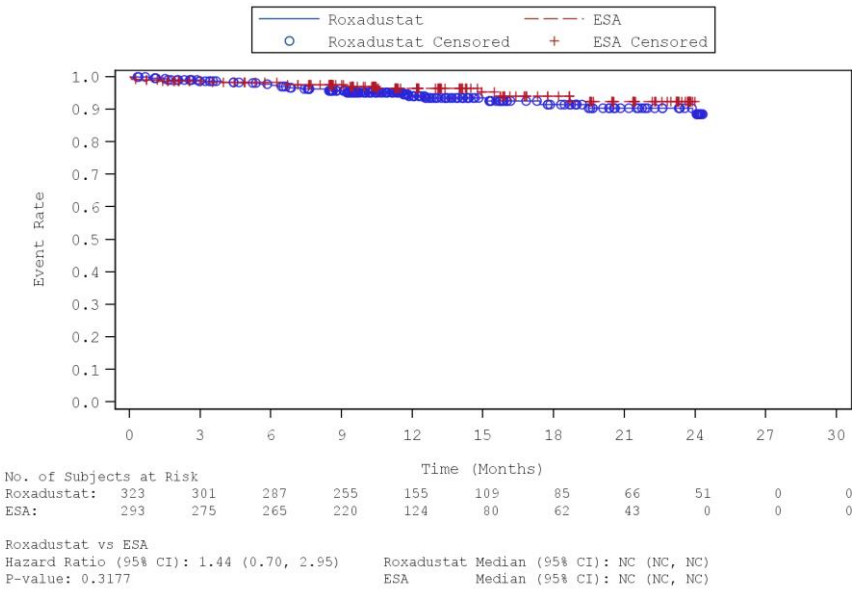


Abbildung Anhang 4G-326: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

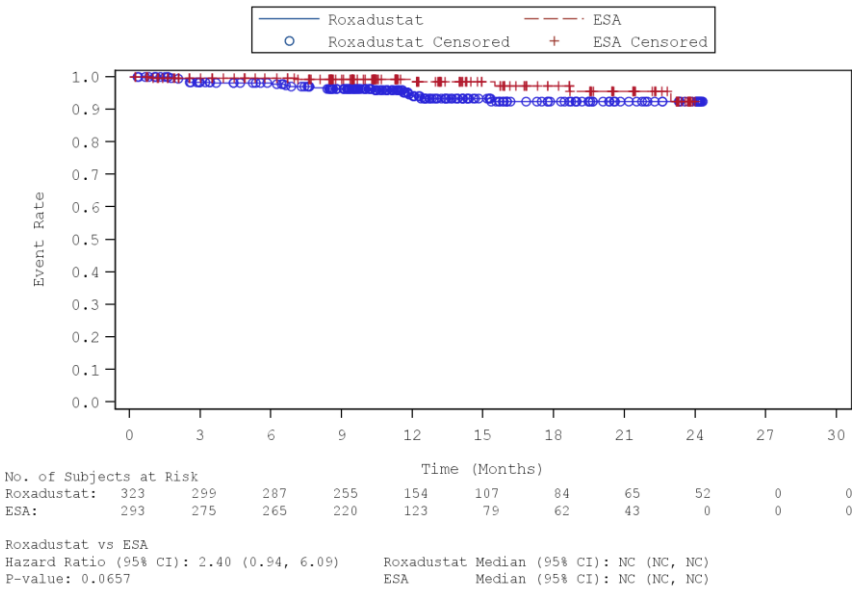


Abbildung Anhang 4G-327: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

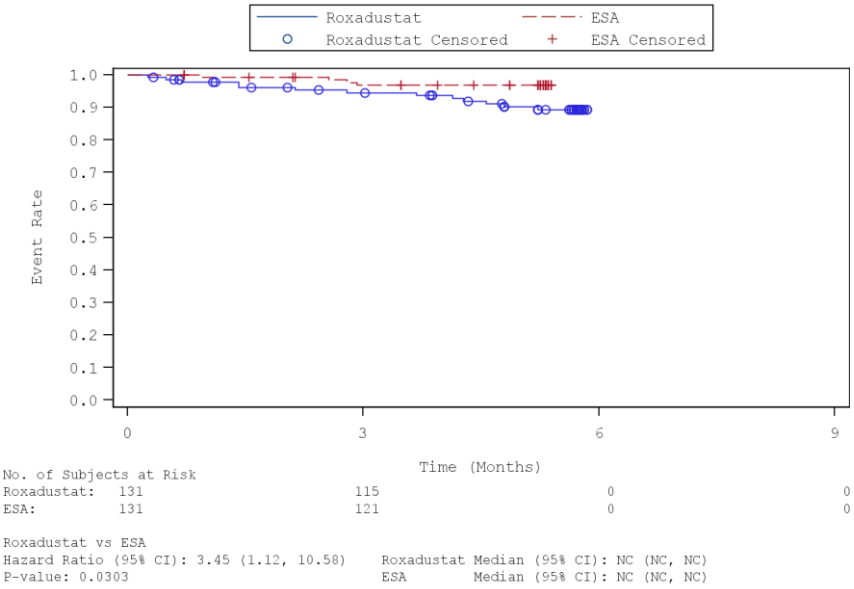


Abbildung Anhang 4G-328: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0310

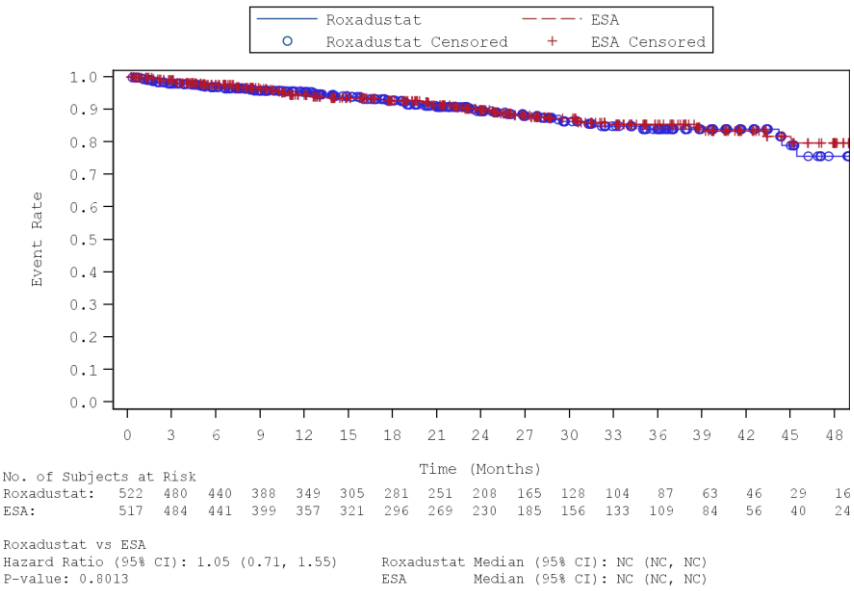


Abbildung Anhang 4G-329: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

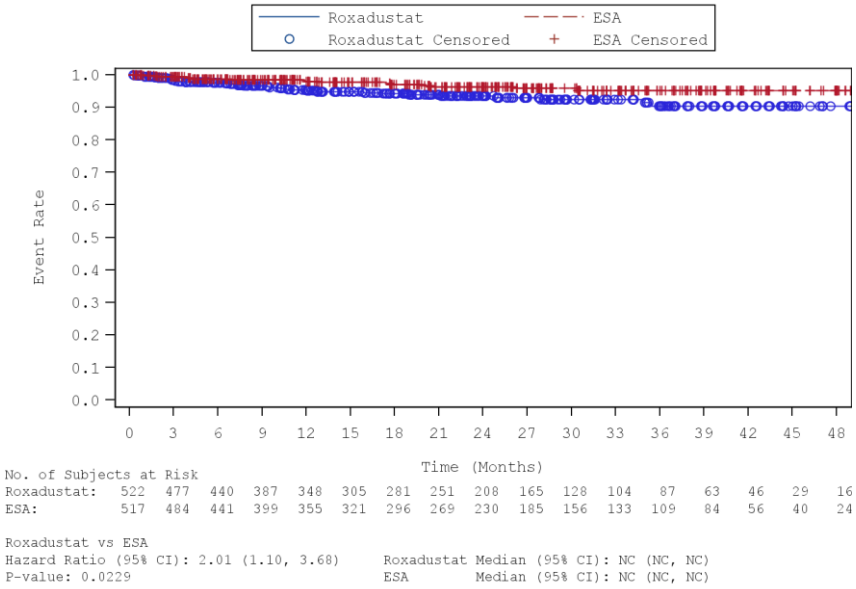


Abbildung Anhang 4G-330: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

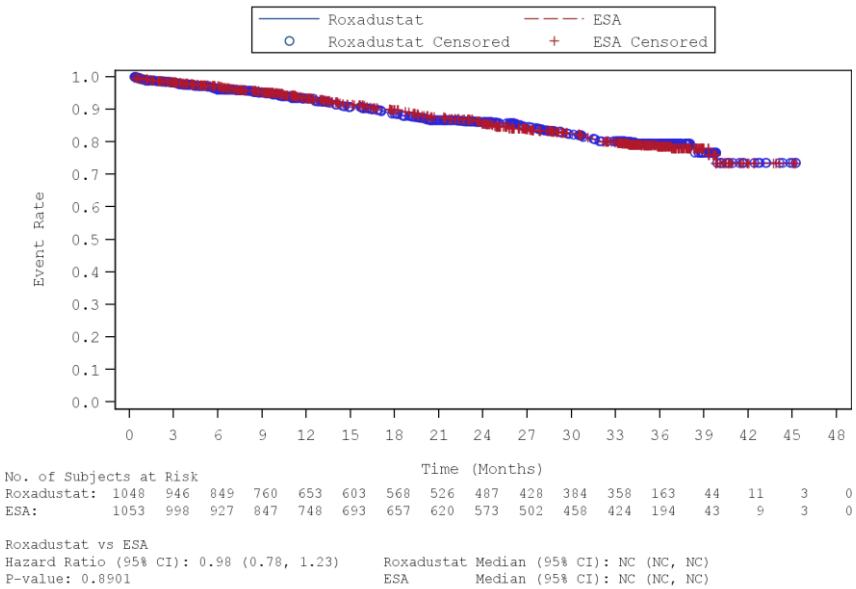


Abbildung Anhang 4G-331: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

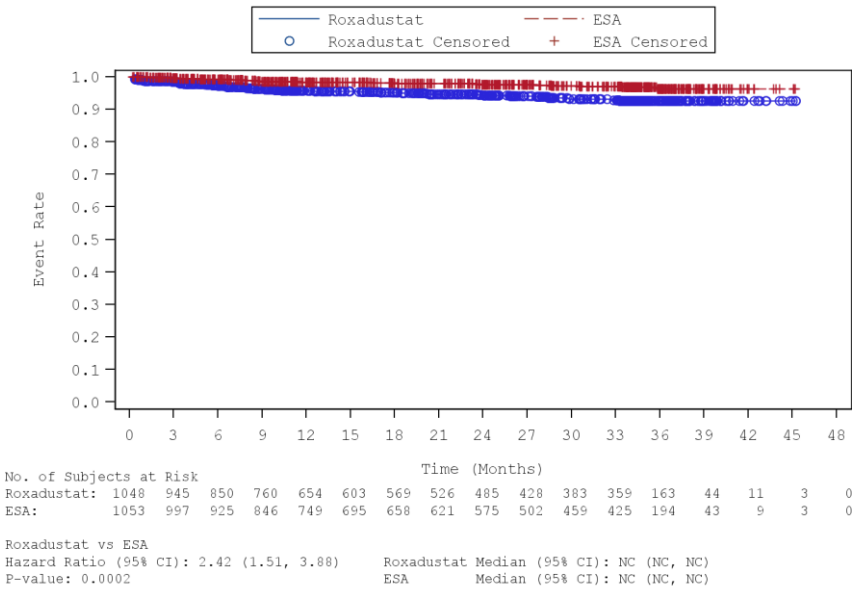


Abbildung Anhang 4G-332: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

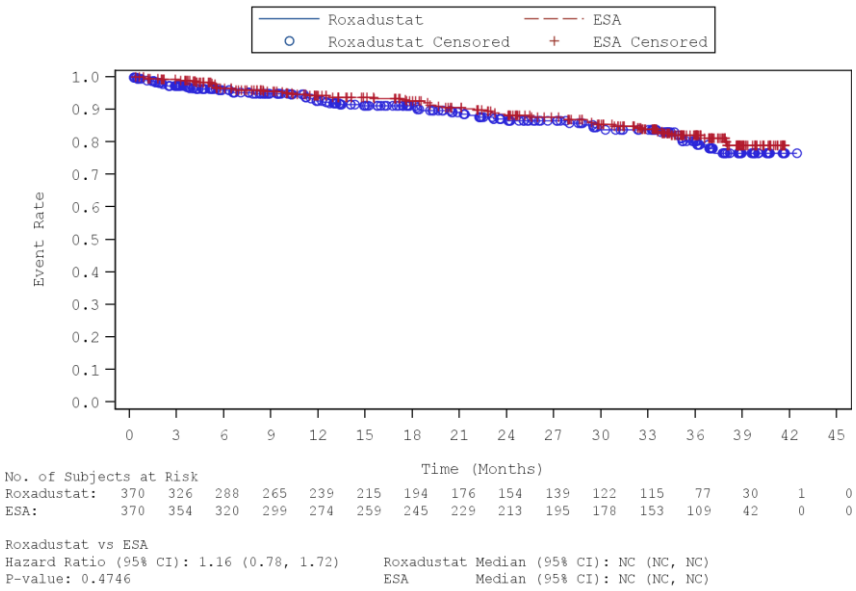


Abbildung Anhang 4G-333: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

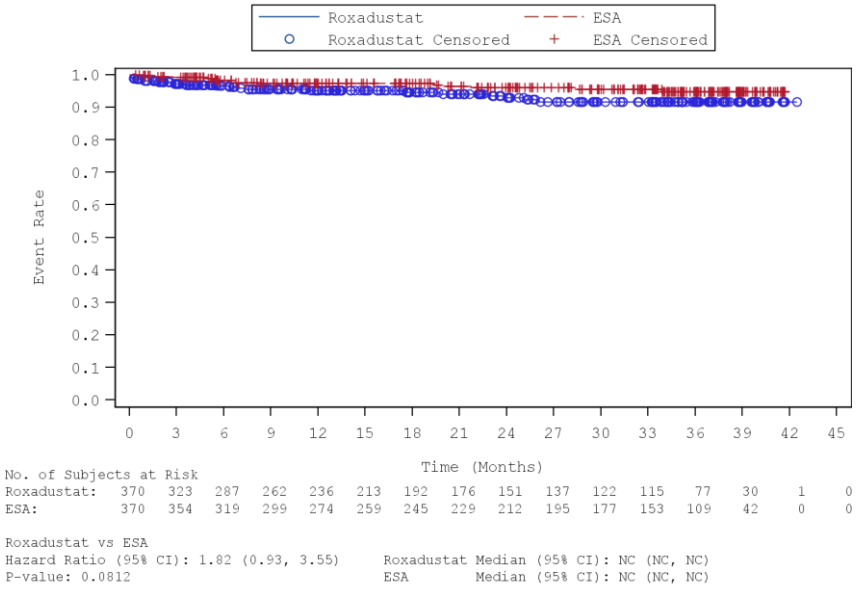


Abbildung Anhang 4G-334: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

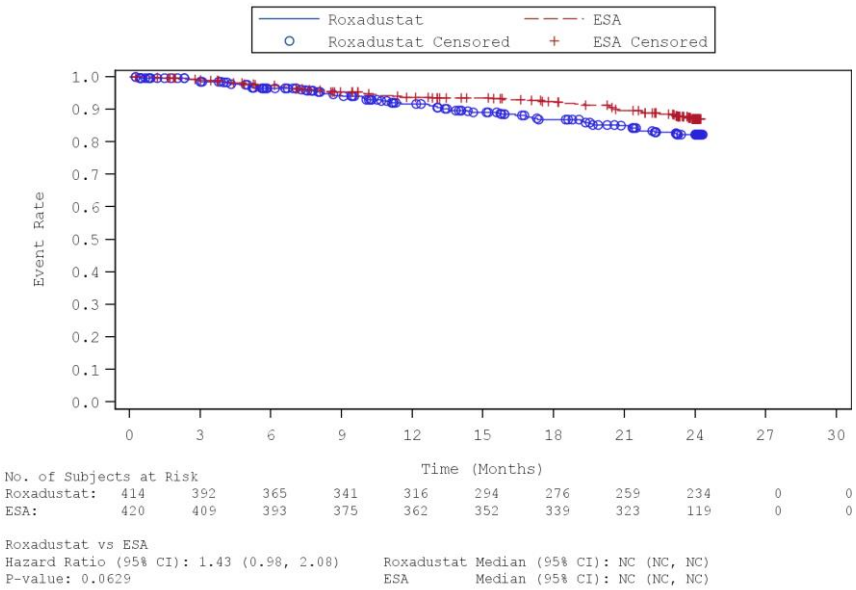


Abbildung Anhang 4G-335: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

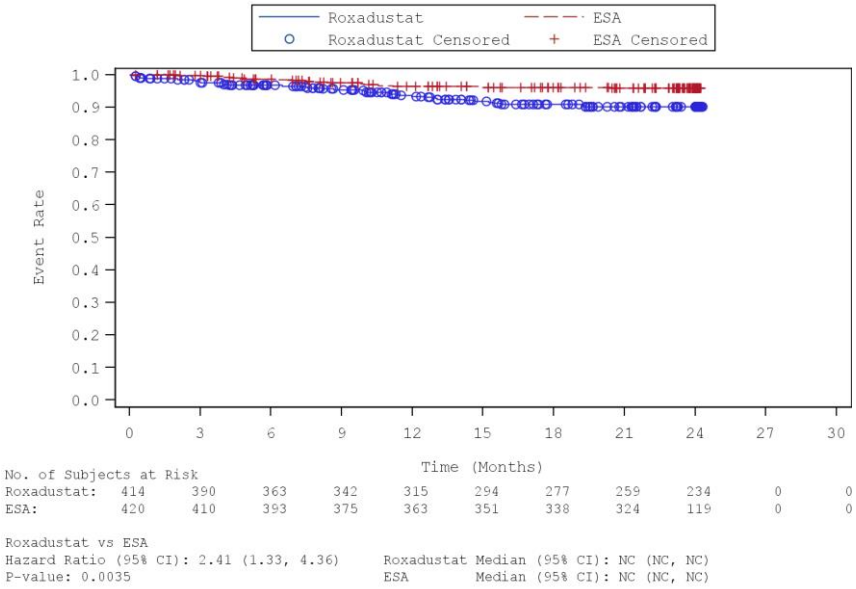


Abbildung Anhang 4G-336: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

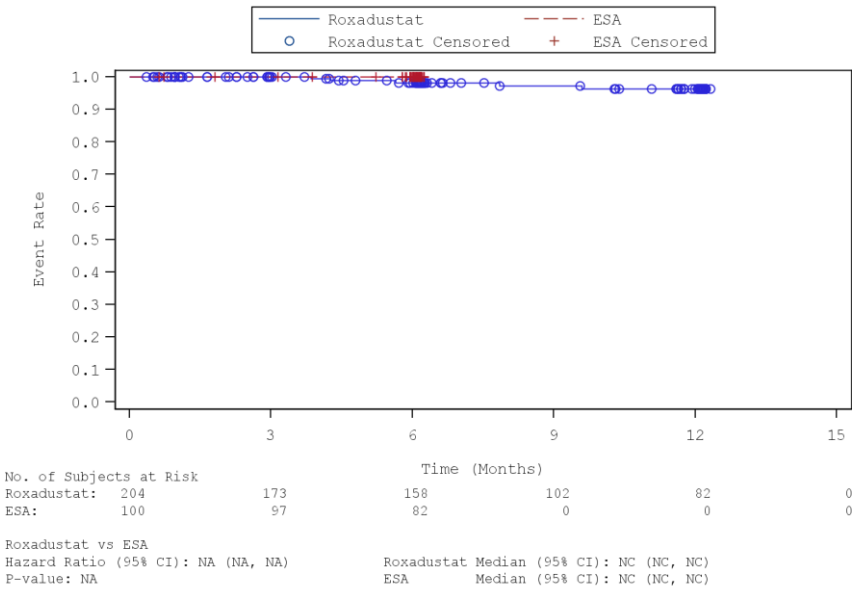


Abbildung Anhang 4G-337: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

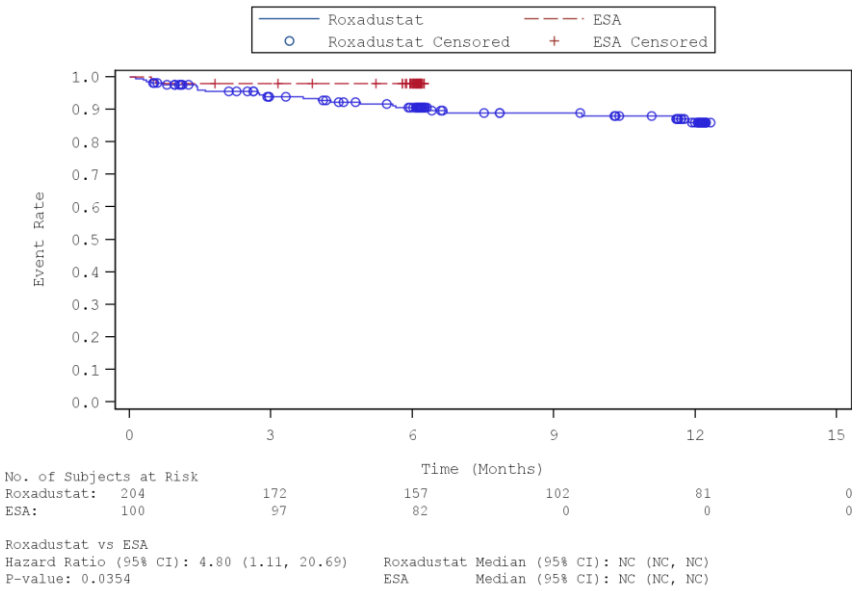


Abbildung Anhang 4G-338: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie FGCL-4592-806

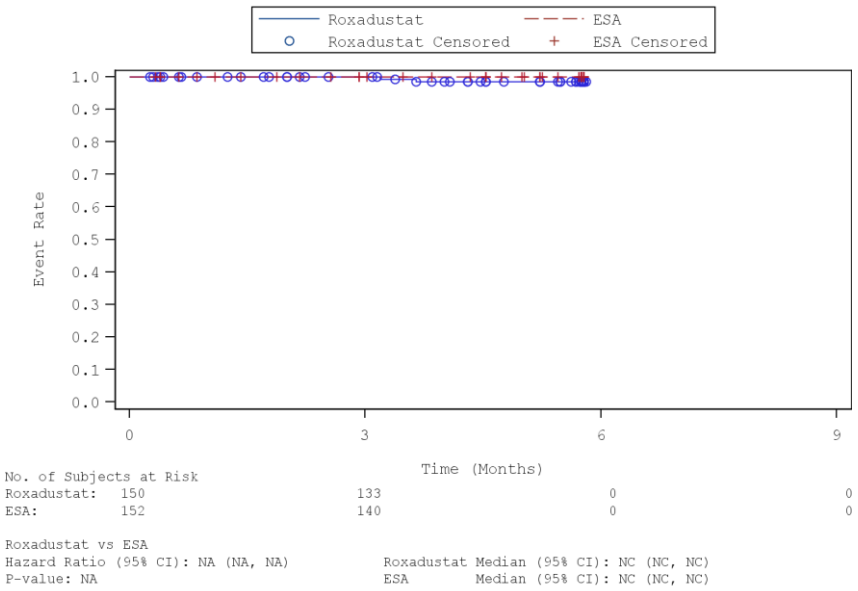


Abbildung Anhang 4G-339: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

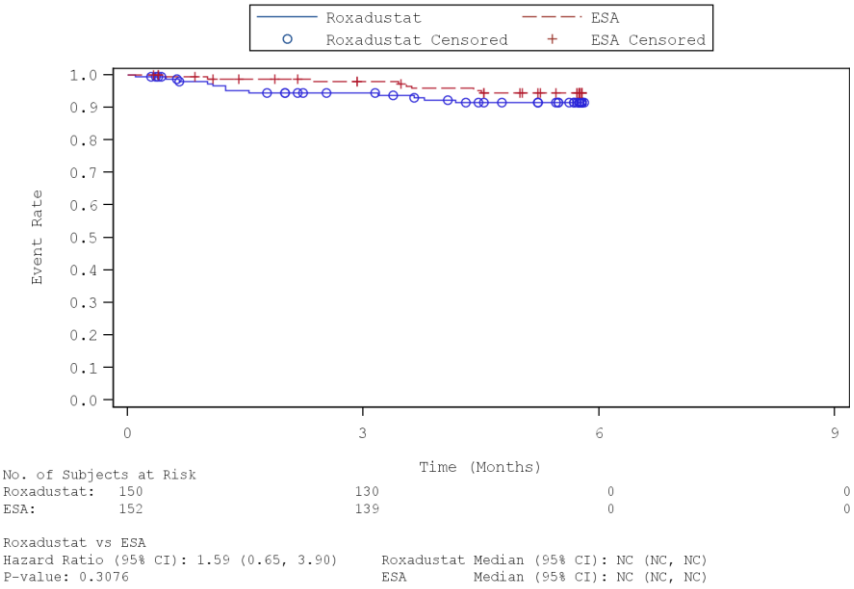


Abbildung Anhang 4G-340: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0307

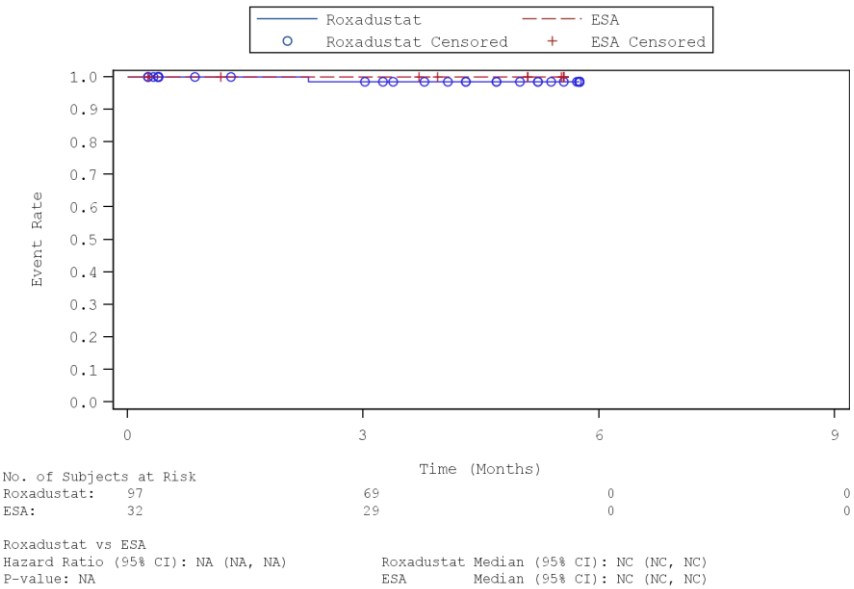


Abbildung Anhang 4G-341: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Tod aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

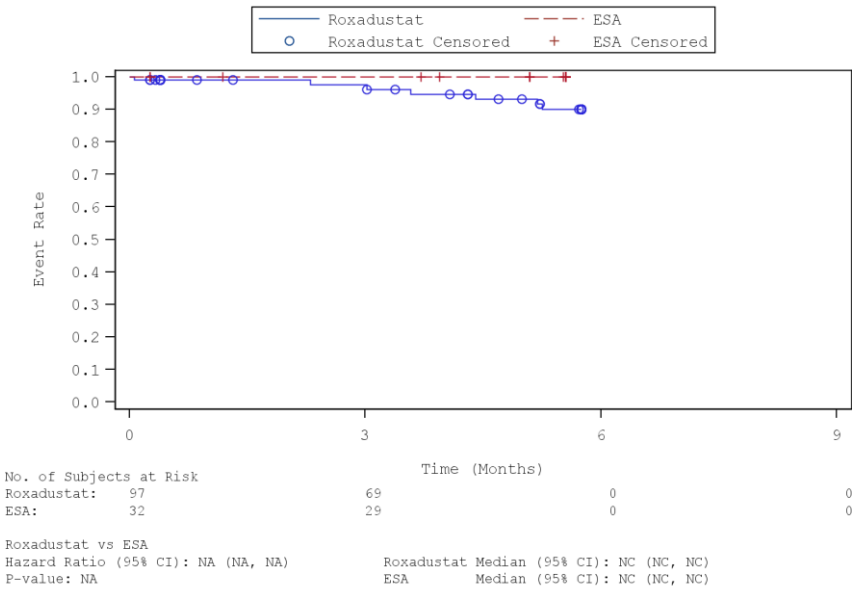


Abbildung Anhang 4G-342: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE – Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7) – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.9.1 „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“

Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm

Tabelle Anhang 4G-154: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	323	31 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	30 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,57; 1,55] p = 0,796
Anämie	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	20 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,35; 1,33] p = 0,264
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	323	97 (30,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	82 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,83; 1,49] p = 0,476
Akuter Myokardinfarkt	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,17; 1,51] p = 0,220
Angina pectoris	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,29; 2,19] p = 0,659
Vorhofflimmern	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,66; 2,84] p = 0,400
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,50; 3,42] p = 0,591
Bradykardie	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,82 [0,68; 4,85] p = 0,230
Herzinsuffizienz	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,48; 1,76] p = 0,790

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stauungs-insuffizienz	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,18; 1,11] p = 0,081
Sinustachykardie	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,33; 3,56] p = 0,893
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	323	13 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,40; 1,79] p = 0,657
Vertigo	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,33; 2,02] p = 0,669
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,44; 1,51] p = 0,504
Hyper-parathyreoidismus sekundär	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,36; 2,28] p = 0,832
Hypothyreose	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,09; 1,27] p = 0,108
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	29 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,41; 1,22] p = 0,216
Katarakt	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,50; 3,44] p = 0,585
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	323	126 (39,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	117 (39,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,78; 1,29] p = 1,000
Abdominal-schmerz	323	13 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,42; 1,98] p = 0,824

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Schmerzen Oberbauch	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,32; 2,58] p = 0,854
Obstipation	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,63; 2,30] p = 0,586
Diarrhö	323	29 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	30 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,53; 1,46] p = 0,621
Dyspepsie	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,42; 3,49] p = 0,725
Gastritis	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,55; 6,09] p = 0,323
Übelkeit	323	35 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	25 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,77; 2,16] p = 0,325
Erbrechen	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,57; 1,94] p = 0,878
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	323	106 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	87 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,85; 1,50] p = 0,400
Asthenie	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,39; 2,07] p = 0,802
Brustkorbschmerz	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,40; 4,02] p = 0,678
Ermüdung	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,36; 1,68] p = 0,520
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheits-zustandes	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,17; 2,19] p = 0,457

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Ödem	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,05 [0,63; 6,67] p = 0,231
Ödem peripher	323	49 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	37 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,79; 1,86] p = 0,367
Periphere Schwellung	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,55; 3,69] p = 0,459
Fieber	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,46; 2,71] p = 0,799
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	20 (6,8)	n. e. [26,1; n. e.]	0,87 [0,46; 1,63] p = 0,659
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	323	159 (49,2)	20,1 [16,0; n. e.]	293	152 (51,9)	20,0 [16,4; n. e.]	0,95 [0,76; 1,18] p = 0,620
Bronchitis	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,64; 2,19] p = 0,598
Zellulitis	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,23; 2,50] p = 0,657
Zystitis	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,23; 2,51] p = 0,658
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,27; 3,22] p = 0,910
Harnwegsinfektion durch Escherichia	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,49; 3,84] p = 0,554
Gastroenteritis	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,34; 2,40] p = 0,837

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Grippe	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,31; 2,08] p = 0,648
Infektion der unteren Atemwege	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,48; 4,49] p = 0,499
Pharyngitis	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,13; 1,48] p = 0,188
Pneumonie	323	28 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,62; 1,85] p = 0,801
Atemwegs-infektion	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,31; 2,10] p = 0,666
Sepsis	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,27; 1,92] p = 0,506
Tracheobronchitis	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,26; 3,14] p = 0,879
Infektion der oberen Atemwege	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,73; 3,72] p = 0,234
Harnwegsinfektion	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	27 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,42; 1,29] p = 0,280
Bakterielle Harnwegsinfektion	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,44; 2,24] p = 0,978
Virale Infektion der oberen Atemwege	323	29 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	25 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,61; 1,78] p = 0,882
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	323	77 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	64 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,79; 1,53] p = 0,567

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,64; 6,72] p = 0,226
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,67; 3,26] p = 0,332
Kontusion	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,34; 2,43] p = 0,852
Sturz	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,72; 3,70] p = 0,238
Untersuchungen							
Jegliches UE	323	120 (37,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	102 (34,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,84; 1,43] p = 0,497
Eisen im Blut erniedrigt	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [0,56; 8,32] p = 0,267
Kalium im Blut erhöht	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,56; 4,20] p = 0,412
Blutdruck erhöht	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,36; 2,26] p = 0,819
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	323	56 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	51 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,69; 1,48] p = 0,940
Lipase erhöht	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,73 [0,88; 8,48] p = 0,081
Ferritin im Serum erniedrigt	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,33; 3,55] p = 0,896
Gewicht erniedrigt	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,51 [0,80; 7,88] p = 0,115

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	323	131 (40,6)	n. e. [24,9; n. e.]	293	124 (42,3)	n. e. [20,3; n. e.]	0,95 [0,74; 1,22] p = 0,687
Appetit vermindert	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,57; 2,87] p = 0,555
Dehydratation	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,09; 1,27] p = 0,109
Diabetes mellitus	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,13; 1,06] p = 0,063
Dyslipidämie	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,13; 1,48] p = 0,188
Überwässerung	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [0,83; 5,60] p = 0,116
Gicht	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,24; 1,95] p = 0,472
Hyperkaliämie	323	39 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	44 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,53; 1,25] p = 0,342
Hyper-phosphatämie	323	28 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,88; 3,00] p = 0,122
Hyperurikämie	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,54; 4,84] p = 0,386
Hypokalzämie	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,35; 1,93] p = 0,647
Hypoglykämie	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,62; 3,05] p = 0,439

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypokaliämie	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,05 [0,84; 11,08] p = 0,090
Hyponatriämie	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,47; 5,52] p = 0,444
Eisenmangel	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	25 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,42; 1,34] p = 0,334
Metabolische Azidose	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,41; 2,50] p = 0,970
Vitamin D-Mangel	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,22; 1,70] p = 0,341
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	323	89 (27,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	74 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,83; 1,54] p = 0,443
Arthralgie	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,58; 2,33] p = 0,683
Rückenschmerzen	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	17 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,57; 2,06] p = 0,816
Muskelspasmen	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,81; 2,92] p = 0,185
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,19; 1,47] p = 0,226
Osteoarthrose	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,22; 1,48] p = 0,250
Schmerz in einer Extremität	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [0,83; 5,60] p = 0,117

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,75; 2,74] p = 0,283
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	323	82 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	67 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,83; 1,58] p = 0,423
Schwindelgefühl	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,47; 1,93] p = 0,895
Kopfschmerzen	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,79; 3,25] p = 0,195
Synkope	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,35; 1,94] p = 0,656
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	323	32 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	29 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,61; 1,66] p = 0,979
Depression	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,21; 2,06] p = 0,469
Schlaflosigkeit	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [0,88; 4,30] p = 0,100
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	323	131 (40,6)	n. e. [24,8; n. e.]	293	132 (45,1)	25,0 [20,4; n. e.]	0,89 [0,70; 1,14] p = 0,354
Akute Nierenschädigung	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,49; 3,40] p = 0,601
Terminale Nierenerkrankung	323	109 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	107 (36,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,72; 1,22] p = 0,633

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hämaturie	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,08; 1,12] p = 0,072
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,51; 2,14] p = 0,906
Gutartige Prostata-hyperplasie	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,27; 3,18] p = 0,896
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	323	66 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	60 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,71; 1,42] p = 0,988
Husten	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,36; 1,87] p = 0,643
Dyspnoe	323	26 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [0,96; 3,62] p = 0,068
Epistaxis	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,49; 3,85] p = 0,551
Pleuraerguss	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,44; 3,16] p = 0,747
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	323	71 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	48 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,98; 2,03] p = 0,066
Ekzem	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,21; 2,08] p = 0,479
Pruritus	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,67; 2,61] p = 0,425

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Ausschlag	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,39; 4,84] p = 0,629
Hautulkus	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,49; 3,85] p = 0,550
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	323	133 (41,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	129 (44,0)	n. e. [18,0; n. e.]	0,89 [0,70; 1,14] p = 0,352
Hämatom	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,29; 2,20] p = 0,662
Hypertonie	323	97 (30,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	100 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,63; 1,10] p = 0,199
Hypertensive Krise	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,27; 3,16] p = 0,890
Hypotonie	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,66; 3,21] p = 0,352
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,34; 3,61] p = 0,874

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-155: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der

Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,46; 1,86] p = 0,832
Anämie	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,28; 2,25] p = 0,659
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	323	85 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	67 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,78; 1,48] p = 0,651
Akuter Myokardinfarkt	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,11; 1,18] p = 0,093
Angina pectoris	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,27; 2,57] p = 0,745
Vorhofflimmern	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,51; 2,43] p = 0,783
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,46; 3,65] p = 0,622
Bradykardie	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [0,65; 5,36] p = 0,250
Herzinsuffizienz	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,44; 1,79] p = 0,731
Stauungs-insuffizienz	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,14; 0,94] p = 0,037
Sinustachykardie	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,38; 4,77] p = 0,646

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,40; 2,04] p = 0,800
Vertigo	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,40; 2,86] p = 0,903
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	17 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,24; 1,10] p = 0,087
Hyperpara-thyreoidismus sekundär	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,14; 1,66] p = 0,249
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,34; 1,24] p = 0,193
Katarakt	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,42; 4,90] p = 0,568
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	323	106 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	90 (30,7)	n. e. [17,4; n. e.]	1,05 [0,79; 1,39] p = 0,743
Abdominal-schmerz	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,35; 2,01] p = 0,690
Schmerzen Oberbauch	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,34; 2,99] p = 0,996
Obstipation	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,70; 3,10] p = 0,305
Diarrhö	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	25 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,48; 1,47] p = 0,549

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Dyspepsie	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,32; 2,86] p = 0,939
Übelkeit	323	26 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	17 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,74; 2,51] p = 0,322
Erbrechen	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,58; 2,29] p = 0,695
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	323	83 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	71 (24,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,73; 1,38] p = 0,976
Asthenie	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,32; 1,96] p = 0,621
Brustkorbschmerz	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,23; 2,81] p = 0,741
Ermüdung	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,41; 2,11] p = 0,862
Ödem	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,51; 5,66] p = 0,385
Ödem peripher	323	36 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	31 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,61; 1,60] p = 0,967
Periphere Schwellung	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,54; 4,78] p = 0,399
Fieber	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,37; 3,12] p = 0,886
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,46; 2,16] p = 0,998

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	323	126 (39,0)	22,1 [15,4; n. e.]	293	122 (41,6)	16,4 [12,7; n. e.]	0,90 [0,70; 1,15] p = 0,384
Bronchitis	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,74; 3,05] p = 0,265
Zystitis	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,22; 2,69] p = 0,693
Harnwegsinfektion durch Escherichia	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,45; 4,17] p = 0,588
Gastroenteritis	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,24; 2,11] p = 0,537
Grippe	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,26; 2,00] p = 0,535
Infektion der unteren Atemwege	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [0,51; 7,64] p = 0,325
Pneumonie	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,59; 2,14] p = 0,726
Atemwegs-infektion	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,27; 2,58] p = 0,750
Sepsis	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,08; 1,14] p = 0,077
Infektion der oberen Atemwege	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,47; 3,69] p = 0,608
Harnwegsinfektion	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,32; 1,25] p = 0,191

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Bakterielle Harnwegsinfektion	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,42; 2,47] p = 0,961
Virale Infektion der oberen Atemwege	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,48; 1,60] p = 0,673
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	323	55 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	47 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,64; 1,40] p = 0,785
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,12 [0,56; 7,99] p = 0,269
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,47 [0,80; 7,67] p = 0,117
Kontusion	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,35; 2,65] p = 0,936
Sturz	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,50; 3,32] p = 0,604
Untersuchungen							
Jegliches UE	323	92 (28,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	82 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,73; 1,32] p = 0,881
Kalium im Blut erhöht	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,39; 3,86] p = 0,729
Blutdruck erhöht	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,31; 2,52] p = 0,819
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	323	42 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	36 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,64; 1,55] p = 0,972

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Lipase erhöht	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,75; 7,41] p = 0,142
Gewicht erniedrigt	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [0,60; 8,59] p = 0,225
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	323	113 (35,0)	n. e. [17,3; n. e.]	293	104 (35,5)	20,3 [14,8; n. e.]	0,92 [0,70; 1,20] p = 0,522
Appetit vermindert	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,57; 3,68] p = 0,437
Dehydratation	323	2 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,20 [0,04; 0,94] p = 0,041
Diabetes mellitus	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,10; 0,95] p = 0,041
Überwässerung	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,35 [0,94; 11,87] p = 0,061
Gicht	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,28; 2,67] p = 0,793
Hyperkaliämie	323	33 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	30 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,58; 1,57] p = 0,859
Hyper-phosphatämie	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [1,00; 4,66] p = 0,051
Hyperurikämie	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,37; 3,68] p = 0,794
Hypokalzämie	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,34; 2,17] p = 0,753

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypoglykämie	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,37; 2,48] p = 0,925
Hypokaliämie	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	2 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,98 [0,87; 18,18] p = 0,075
Eisenmangel	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,38; 1,47] p = 0,402
Metabolische Azidose	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,52; 3,94] p = 0,490
Vitamin D-Mangel	323	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,16; 1,98] p = 0,366
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	323	75 (23,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	56 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,84; 1,68] p = 0,323
Arthralgie	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,51; 2,31] p = 0,838
Rückenschmerzen	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,52; 2,32] p = 0,812
Muskelspasmen	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,68 [0,83; 3,37] p = 0,146
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,20; 1,58] p = 0,276
Osteoarthrose	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,25; 2,18] p = 0,575
Schmerz in einer Extremität	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [0,71; 5,74] p = 0,187

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,56; 2,63] p = 0,613
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	323	68 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	56 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,73; 1,48] p = 0,849
Schwindelgefühl	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,50; 2,15] p = 0,932
Kopfschmerzen	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,74; 3,47] p = 0,234
Synkope	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,22; 1,54] p = 0,279
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	323	24 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,46; 1,43] p = 0,472
Schlaflosigkeit	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,03 [0,84; 4,89] p = 0,116
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	323	105 (32,5)	23,9 [19,1; n. e.]	293	96 (32,8)	19,1 [16,6; n. e.]	0,90 [0,68; 1,19] p = 0,467
Akute Nierenschädigung	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,44; 3,48] p = 0,686
Terminale Nierenerkrankung	323	88 (27,2)	n. e. [23,0; n. e.]	293	77 (26,3)	n. e. [18,5; n. e.]	0,96 [0,70; 1,30] p = 0,776
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,25; 1,44] p = 0,257

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	323	51 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	46 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,63; 1,40] p = 0,767
Husten	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,28; 1,63] p = 0,385
Dyspnoe	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,27 [0,95; 5,40] p = 0,065
Epistaxis	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,39; 3,87] p = 0,727
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	323	60 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	40 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,88; 1,96] p = 0,181
Pruritus	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,53; 2,38] p = 0,754
Hautulkus	323	7 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,43; 5,04] p = 0,537
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	323	106 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	105 (35,8)	n. e. [16,6; n. e.]	0,86 [0,66; 1,13] p = 0,275
Hypertonie	323	79 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	82 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,60; 1,10] p = 0,184
Hypotonie	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	8 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,63; 3,57] p = 0,363

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-156: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	131	12 (9,2)	n. e. [5,7; n. e.]	131	16 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,38; 1,72] p = 0,590
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	131	32 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	19 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,11; 3,45] p = 0,021
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	131	13 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	13 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,50; 2,31] p = 0,860
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	131	42 (32,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	48 (36,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,57; 1,32] p = 0,508
Nasopharyngitis	131	25 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	34 (26,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,44; 1,23] p = 0,236
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	131	15 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	10 (7,6)	n. e. [5,7; n. e.]	1,64 [0,74; 3,65] p = 0,225
Untersuchungen							
Jegliches UE	131	8 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	6 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,49; 4,08] p = 0,520
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	131	15 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	16 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,49; 2,02] p = 0,996

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hyperkaliämie	131	5 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	5 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,31; 3,67] p = 0,925
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	131	12 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	13 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,43; 2,07] p = 0,886
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	131	16 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	9 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,85; 4,37] p = 0,114
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	131	15 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	13 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,59; 2,60] p = 0,574
Chronische Nierenerkrankung	131	9 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	9 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,42; 2,67] p = 0,903
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	131	7 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	11 (8,4)	6,8 [n. e.; n. e.]	0,72 [0,28; 1,90] p = 0,510
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	131	5 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	6 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,27; 2,92] p = 0,847

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-157: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der

Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	522	33 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	33 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,64; 1,67] p = 0,905
Anämie	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,69; 3,21] p = 0,310
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	522	97 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	103 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,75; 1,30] p = 0,917
Akuter Myokardinfarkt	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,23; 1,51] p = 0,271
Angina pectoris	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,42; 3,70] p = 0,696
Vorhofflimmern	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	22 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,20; 0,93] p = 0,032
Bradykardie	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,21; 1,96] p = 0,437
Herzstillstand	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Stauungs-insuffizienz	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,32; 2,09] p = 0,682
Koronare Herzerkrankung	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [0,63; 6,91] p = 0,232
Myokardiale Ischämie	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,69 [0,55; 5,19] p = 0,355

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Palpitationen	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,13 [0,85; 11,56] p = 0,087
Tachykardie	522	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,87; 7,04] p = 0,088
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,64; 3,53] p = 0,343
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	522	41 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	41 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,67; 1,59] p = 0,894
Hyper-parathyreoidismus	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,58; 3,03] p = 0,498
Hyper-parathyreoidismus sekundär	522	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	27 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,56; 1,65] p = 0,878
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	522	35 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	37 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,61; 1,53] p = 0,866
Katarakt	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,48; 3,97] p = 0,554
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	522	210 (40,2)	35,3 [26,7; n. e.]	517	164 (31,7)	n. e. [48,8; n. e.]	1,47 [1,20; 1,81] p < 0,001
Abdominal-schmerz	522	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,81; 2,78] p = 0,196
Schmerzen Oberbauch	522	20 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,90; 3,92] p = 0,093

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Chronische Gastritis	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,15; 1,66] p = 0,259
Obstipation	522	35 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,87; 2,42] p = 0,157
Diarrhö	522	73 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	39 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [1,37; 2,98] p < 0,001
Duodenitis	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Dyspepsie	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,49; 1,91] p = 0,913
Gastritis	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,51; 2,43] p = 0,793
Erosive Gastritis	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,57; 3,97] p = 0,404
Gastrointestinal-blutung	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,39; 2,80] p = 0,919
Gastroösophageale Refluxerkrankung	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,72; 4,20] p = 0,218
Hämorrhoiden	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,37; 1,98] p = 0,718
Dickdarmpolyp	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,30; 2,66] p = 0,843
Übelkeit	522	45 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	30 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,99; 2,48] p = 0,058
Zahnschmerzen	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,38; 4,06] p = 0,724

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erbrechen	522	33 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [1,12; 3,61] p = 0,019
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	522	128 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	117 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,89; 1,48] p = 0,278
Asthenie	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,64; 2,87] p = 0,423
Brustkorbschmerz	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,21; 1,97] p = 0,438
Schüttelfrost	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,46; 2,80] p = 0,776
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	522	23 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,97 [1,62; 9,75] p = 0,003
Grippeähnliche Erkrankung	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,27; 2,28] p = 0,665
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,35; 2,01] p = 0,686
Ödem	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,36; 2,91] p = 0,972
Ödem peripher	522	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,98; 3,78] p = 0,058
Schmerz	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,33; 2,12] p = 0,704
Fieber	522	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,48; 1,77] p = 0,800

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Plötzlicher Tod	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,55; 6,42] p = 0,315
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	522	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	26 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,56; 1,70] p = 0,930
Cholelithiasis	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,38 [0,62; 9,21] p = 0,209
Erkrankungen des Immunsystems							
Jegliches UE	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,48 [1,13; 10,69] p = 0,029
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	522	249 (47,7)	25,4 [16,5; 30,8]	517	239 (46,2)	29,4 [21,3; 34,2]	1,13 [0,94; 1,35] p = 0,187
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,43; 5,46] p = 0,503
Bakteriämie	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,05 [0,62; 6,82] p = 0,240
Bronchitis	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,51; 1,60] p = 0,730
Infektion an der Katheterstelle	522	19 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,46 [1,08; 5,62] p = 0,033
Zellulitis	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,19; 1,67] p = 0,298
Konjunktivitis	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,37; 3,99] p = 0,746

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	522	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,92; 3,46] p = 0,084
Gangrän	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,27; 2,27] p = 0,655
Gastroenteritis	522	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,61; 2,77] p = 0,503
Hepatitis C	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Grippe	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,35; 2,06] p = 0,722
Osteomyelitis	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,20; 2,48] p = 0,580
Peritonitis	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	18 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,47; 1,80] p = 0,803
Pharyngitis	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,62; 4,68] p = 0,305
Pneumonie	522	43 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	40 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,73; 1,73] p = 0,596
Chronische Pyelonephritis	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,44; 5,48] p = 0,499
Atemwegs-infektion	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,85; 3,24] p = 0,141
Virusinfektion der Atemwege	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	23 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,21; 0,95] p = 0,035

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Rhinitis	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,22; 1,37] p = 0,197
Sepsis	522	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,62; 2,84] p = 0,463
Septischer Schock	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,62; 6,83] p = 0,239
Sinusitis	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,38; 4,11] p = 0,708
Infektion der oberen Atemwege	522	21 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	18 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,65; 2,29] p = 0,539
Harnwegsinfektion	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,64; 2,18] p = 0,600
Virale Infektion der oberen Atemwege	522	27 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,65; 1,92] p = 0,696
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	522	186 (35,6)	n. e. [32,9; n. e.]	517	176 (34,0)	n. e. [42,1; n. e.]	1,12 [0,91; 1,37] p = 0,297
Verschluss einer arteriovenösen Fistel	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,39; 2,76] p = 0,943
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	522	32 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	43 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,48; 1,20] p = 0,232
Hämatom an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,48; 3,97] p = 0,553
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,31; 1,53] p = 0,358

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	522	59 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	46 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,90; 1,96] p = 0,147
Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,26; 2,77] p = 0,780
Kontusion	522	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,74; 4,77] p = 0,186
Sturz	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,70; 3,24] p = 0,297
Verletzung der Gliedmaßen	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,50; 3,59] p = 0,566
Hypertonie bei einem Eingriff	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,27; 1,88] p = 0,498
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	522	26 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	31 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,51; 1,44] p = 0,554
Schmerzen während eines Eingriffes	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,52; 6,11] p = 0,354
Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,40; 3,52] p = 0,763
Untersuchungen							
Jegliches UE	522	62 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	67 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,66; 1,33] p = 0,721
Blutdruck erhöht	522	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,57; 3,54] p = 0,449

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	522	148 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	150 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,81; 1,28] p = 0,876
Appetit vermindert	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,17; 2,02] p = 0,402
Dyslipidämie	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,40; 3,55] p = 0,753
Überwässerung	522	29 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	28 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,64; 1,82] p = 0,764
Hyperglykämie	522	13 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,34; 1,41] p = 0,312
Hyperkaliämie	522	26 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	36 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,45; 1,23] p = 0,243
Hyper-phosphatämie	522	53 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	37 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,99; 2,29] p = 0,057
Hypokalzämie	522	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,70; 3,27] p = 0,288
Hypoglykämie	522	21 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,60; 2,09] p = 0,716
Hypokaliämie	522	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,07; 0,89] p = 0,032
Hyponatriämie	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Eisenmangel	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,82 [0,61; 5,42] p = 0,284

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	522	127 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	122 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,84; 1,38] p = 0,576
Arthralgie	522	18 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	23 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,44; 1,51] p = 0,509
Rückenschmerzen	522	18 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	27 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,38; 1,24] p = 0,213
Muskelspasmen	522	60 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	39 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [1,07; 2,40] p = 0,021
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,17; 1,97] p = 0,378
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,45; 3,02] p = 0,755
Myalgie	522	2 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,04; 0,83] p = 0,028
Osteoarthrose	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,19; 1,36] p = 0,181
Osteochondrose	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	2 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,07 [0,86; 19,18] p = 0,076
Schmerz in einer Extremität	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,64; 2,19] p = 0,583
Osteoarthritis der Wirbelsäule	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,17; 1,98] p = 0,385
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	522	21 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,71; 2,62] p = 0,344

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	522	140 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	129 (25,0)	n. e. [50,9; n. e.]	1,12 [0,88; 1,42] p = 0,349
Diabetische Neuropathie	522	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,11; 1,70] p = 0,233
Schwindelgefühl	522	28 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,69; 2,07] p = 0,514
Enzephalopathie	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,40; 3,55] p = 0,751
Kopfschmerzen	522	57 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	44 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,90; 1,98] p = 0,148
Hypoästhesie	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,23; 2,31] p = 0,595
Krampfanfall	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,26; 2,85] p = 0,817
Synkope	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,55; 4,32] p = 0,414
Produktprobleme							
Jegliches UE	522	26 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	21 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,70; 2,23] p = 0,443
Thrombose in einem Medizinprodukt	522	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,43; 1,80] p = 0,728
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	522	49 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	35 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,94; 2,24] p = 0,094

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Angst	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,54; 4,28] p = 0,426
Depression	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,36; 1,94] p = 0,684
Schlaflosigkeit	522	20 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	11 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,90; 3,92] p = 0,093
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	522	28 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,71; 2,10] p = 0,478
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	23 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,56; 1,79] p = 0,992
Gutartige Prostata-hyperplasie	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,23; 2,27] p = 0,577
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	522	101 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	103 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,75; 1,30] p = 0,942
Husten	522	28 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	21 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,77; 2,40] p = 0,283
Dyspnoe	522	15 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	14 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,54; 2,30] p = 0,779
Epistaxis	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,28; 1,70] p = 0,426
Schmerzen im Oropharynx	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,38; 4,07] p = 0,721

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Pleuraerguss	522	10 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,56; 3,84] p = 0,441
Lungenödem	522	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,35; 2,38] p = 0,858
Respiratorische Insuffizienz	522	2 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,05; 1,19] p = 0,082
Rhinorrhö	522	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,09; 1,29] p = 0,114
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	522	80 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	54 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [1,09; 2,17] p = 0,014
Pruritus	522	30 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	22 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,82; 2,47] p = 0,210
Hautulkus	522	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	7 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,69; 4,43] p = 0,242
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	522	180 (34,5)	n. e. [35,1; n. e.]	517	164 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,93; 1,41] p = 0,210
Hämatom	522	12 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,62; 3,73] p = 0,355
Hypertonie	522	99 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	89 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,85; 1,51] p = 0,401
Hypertensive Krise	522	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,39; 1,36] p = 0,323
Hypotonie	522	54 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	35 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [1,05; 2,45] p = 0,030

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	522	5 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,26; 2,84] p = 0,813

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-158: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	1.048	68 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,90; 1,83] p = 0,175
Anämie	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,65; 2,92] p = 0,400
Thrombozytopenie	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,05 [0,88; 4,80] p = 0,097
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	1.048	279 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	289 (27,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,84; 1,16] p = 0,878
Akuter Myokardinfarkt	1.048	47 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	43 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,74; 1,69] p = 0,593

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Angina pectoris	1.048	22 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	35 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,37; 1,08] p = 0,097
Vorhofflimmern	1.048	32 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	61 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,34; 0,81] p = 0,004
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Bradykardie	1.048	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,53; 1,97] p = 0,947
Herzinsuffizienz	1.048	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	27 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,52; 1,57] p = 0,725
Herzinsuffizienz akut	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,50 [1,29; 9,49] p = 0,014
Stauungs-insuffizienz	1.048	41 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	36 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,75; 1,84] p = 0,480
Kardiomegalie	1.048	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,24; 1,39] p = 0,224
Koronare Herzerkrankung	1.048	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,64; 1,94] p = 0,704
Mitralklappen-insuffizienz	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,41; 1,90] p = 0,739
Myokardinfarkt	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,05 [0,83; 5,08] p = 0,121
Myokardiale Ischämie	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,39; 1,94] p = 0,735
Perikarderguss	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Tachykardie	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,59; 2,87] p = 0,513
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	1.048	30 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	29 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,63; 1,76] p = 0,829
Vertigo	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,53; 2,85] p = 0,629
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	1.048	47 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	31 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,00; 2,47] p = 0,051
Hyper-parathyreoidismus	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,88; 4,82] p = 0,095
Hyper-parathyreoidismus sekundär	1.048	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,62; 2,44] p = 0,551
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	1.048	67 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	59 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,82; 1,65] p = 0,391
Katarakt	1.048	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [0,89; 3,89] p = 0,098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	1.048	408 (38,9)	n. e. [38,4; n. e.]	1.053	378 (35,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [1,00; 1,32] p = 0,053
Abdominal-schmerz	1.048	42 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	38 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,73; 1,75] p = 0,583
Schmerzen Oberbauch	1.048	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,47; 1,54] p = 0,597

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Aszites	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,25 [0,85; 5,91] p = 0,101
Obstipation	1.048	36 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	30 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,76; 2,00] p = 0,398
Diarrhö	1.048	129 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	111 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,93; 1,55] p = 0,161
Ulkus duodeni	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Duodenitis	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Dyspepsie	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	35 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,50; 1,34] p = 0,424
Magengeschwür	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,69; 4,03] p = 0,254
Gastritis	1.048	43 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	36 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,79; 1,92] p = 0,359
Erosive Gastritis	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,40; 2,20] p = 0,873
Gastrointestinal-blutung	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,65; 1,88] p = 0,718
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1.048	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	22 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,51; 1,70] p = 0,815
Hämorrhoidal-blutung	1.048	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,16; 1,34] p = 0,156
Hämorrhoiden	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,38; 1,60] p = 0,497

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Übelkeit	1.048	66 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	66 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,74; 1,46] p = 0,830
Rektalblutung	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Zahnschmerzen	1.048	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,70; 2,90] p = 0,334
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,45; 2,37] p = 0,949
Erbrechen	1.048	70 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	57 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,89; 1,80] p = 0,186
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	1.048	263 (25,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	232 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [1,02; 1,45] p = 0,030
Asthenie	1.048	35 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	27 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,81; 2,21] p = 0,257
Brustkorbschmerz	1.048	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,30; 1,66] p = 0,431
Schüttelfrost	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	1.048	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,21; 1,50] p = 0,247
Tod	1.048	32 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	30 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,67; 1,81] p = 0,712
Ermüdung	1.048	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,74; 2,51] p = 0,321

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1.048	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,90; 3,12] p = 0,106
Ödem peripher	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,69; 2,07] p = 0,517
Periphere Schwellung	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,53; 2,85] p = 0,629
Fieber	1.048	62 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	52 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,85; 1,77] p = 0,279
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	1.048	72 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	52 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [1,00; 2,04] p = 0,049
Cholelithiasis	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,52; 2,35] p = 0,792
Erkrankungen des Immunsystems							
Jegliches UE	1.048	30 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,78; 2,31] p = 0,290
Arzneimittelüber-empfindlichkeit	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	1.048	562 (53,6)	20,1 [19,0; 24,1]	1.053	552 (52,4)	21,6 [18,8; 25,8]	1,03 [0,92; 1,16] p = 0,612
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,39 [0,92; 6,23] p = 0,074
Bronchitis	1.048	58 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	72 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,58; 1,15] p = 0,252

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Infektion an der Katheterstelle	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,46; 2,27] p = 0,963
Zellulitis	1.048	41 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	37 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,73; 1,78] p = 0,556
Clostridium difficile-Kolitis	1.048	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,19; 1,17] p = 0,106
Konjunktivitis	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,51; 2,06] p = 0,935
Zystitis	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,63; 3,78] p = 0,342
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1.048	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,56; 1,62] p = 0,844
Medizinprodukt-bedingte Sepsis	1.048	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,25; 1,67] p = 0,370
Gangrän	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,43; 2,07] p = 0,889
Gastroenteritis	1.048	37 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	33 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,72; 1,83] p = 0,567
Herpes zoster	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,97; 5,72] p = 0,059
Grippe	1.048	32 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	31 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,64; 1,73] p = 0,830
Infektion lokalisiert	1.048	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,22; 1,39] p = 0,206

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Nasopharyngitis	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,04 [0,82; 5,04] p = 0,125
Osteomyelitis	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,47; 1,94] p = 0,905
Peritonitis	1.048	35 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	40 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,57; 1,40] p = 0,614
Pharyngitis	1.048	25 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,82; 2,81] p = 0,186
Pneumonie	1.048	108 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	112 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,76; 1,29] p = 0,942
Atemwegs-infektion	1.048	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	30 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,36; 1,15] p = 0,138
Virusinfektion der Atemwege	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,40; 1,73] p = 0,619
Rhinitis	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,58; 2,33] p = 0,672
Sepsis	1.048	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,70; 1,48] p = 0,914
Septischer Schock	1.048	21 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,74; 2,78] p = 0,285
Sinusitis	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,34; 1,50] p = 0,380
Infektion der oberen Atemwege	1.048	78 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	61 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,94; 1,84] p = 0,106
Harnwegsinfektion	1.048	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	64 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,61; 1,26] p = 0,485

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Virusinfektion	1.048	32 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	30 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,67; 1,80] p = 0,722
Virale Infektion der oberen Atemwege	1.048	46 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	49 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,64; 1,43] p = 0,836
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	1.048	377 (36,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	348 (33,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,98; 1,31] p = 0,105
Aneurysma einer arteriovenösen Fistel	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,64; 3,23] p = 0,383
Verschluss einer arteriovenösen Fistel	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [0,63; 4,16] p = 0,322
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1.048	62 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	39 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [1,10; 2,45] p = 0,016
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,54; 2,20] p = 0,814
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	1.048	83 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	58 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [1,07; 2,09] p = 0,019
Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,55; 2,15] p = 0,813
Kontusion	1.048	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	22 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,51; 1,71] p = 0,819
Dialysebedingte Komplikation	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,64; 1,87] p = 0,736

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Sturz	1.048	36 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	33 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,70; 1,80] p = 0,630
Fraktur des Fußes	1.048	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,23; 1,51] p = 0,273
Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,53; 2,26] p = 0,811
Risswunde	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,34; 1,79] p = 0,561
Verletzung der Gliedmaßen	1.048	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,36; 1,19] p = 0,166
Hypertonie bei einem Eingriff	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,58; 3,02] p = 0,504
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	1.048	31 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,95; 2,96] p = 0,077
Funktionsstörung des Gefäßzugangs	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs	1.048	31 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,80; 2,36] p = 0,243
Untersuchungen							
Jegliches UE	1.048	117 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	97 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,96; 1,65] p = 0,096
Blutdruck erhöht	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	21 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,34; 1,33] p = 0,255
Leberenzym erhöht	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	1.048	238 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	209 (19,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,99; 1,44] p = 0,064
Appetit vermindert	1.048	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,59; 2,20] p = 0,689
Überwässerung	1.048	58 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	56 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,73; 1,52] p = 0,777
Gicht	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [0,63; 4,16] p = 0,323
Hyperglykämie	1.048	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,24 [1,10; 4,58] p = 0,027
Hyperkaliämie	1.048	62 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	48 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,91; 1,94] p = 0,135
Hypokalzämie	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [0,62; 4,15] p = 0,325
Hypoglykämie	1.048	42 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	21 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [1,23; 3,50] p = 0,006
Hypokaliämie	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,23 [0,85; 5,86] p = 0,104
Eisenmangel	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,68 [0,69; 4,04] p = 0,251
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	1.048	245 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	248 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,85; 1,21] p = 0,842
Arthralgie	1.048	44 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	40 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,73; 1,73] p = 0,582

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Arthritis	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,36; 1,77] p = 0,585
Rückenschmerzen	1.048	46 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	45 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,70; 1,58] p = 0,817
Muskelspasmen	1.048	32 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	32 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,62; 1,66] p = 0,944
Muskuläre Schwäche	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,69; 3,23] p = 0,303
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,72; 2,17] p = 0,429
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1.048	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	29 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,54; 1,56] p = 0,755
Myalgie	1.048	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	18 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,23; 1,13] p = 0,098
Osteoarthrose	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,39; 1,35] p = 0,309
Schmerz in einer Extremität	1.048	45 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	44 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,69; 1,58] p = 0,833
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	1.048	64 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	56 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,82; 1,69] p = 0,366
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	1.048	317 (30,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	252 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [1,15; 1,60] p < 0,001
Apoplektischer Insult	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,64; 2,73] p = 0,445

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Schwindelgefühl	1.048	49 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	34 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,96; 2,31] p = 0,074
Enzephalopathie	1.048	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,50; 2,42] p = 0,801
Kopfschmerzen	1.048	88 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	57 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [1,15; 2,24] p = 0,005
Ischämischer Schlaganfall	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,40; 2,20] p = 0,878
Metabolische Enzephalopathie	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,69; 4,47] p = 0,235
Parästhesie	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Krampfanfall	1.048	25 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,13 [1,07; 4,24] p = 0,031
Synkope	1.048	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	22 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,60; 1,93] p = 0,808
Transitorische ischämische Attacke	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Produktprobleme							
Jegliches UE	1.048	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,80 [0,98; 3,34] p = 0,059
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,52; 3,02] p = 0,619
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	1.048	89 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	77 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,88; 1,61] p = 0,267

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Angst	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,39; 2,19] p = 0,865
Depression	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,40; 2,19] p = 0,870
Schlaflosigkeit	1.048	33 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	21 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,94; 2,80] p = 0,085
Gemütszustand verändert	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,75; 3,91] p = 0,203
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	1.048	94 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	73 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,98; 1,80] p = 0,068
Azotämie	1.048	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,61; 2,53] p = 0,542
Chronische Nierenerkrankung	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	7 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,62; 4,13] p = 0,330
Hämaturie	1.048	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	17 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,59; 2,19] p = 0,694
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	1.048	44 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [1,07; 2,83] p = 0,025
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	1.048	291 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	285 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,90; 1,25] p = 0,503
Akutes Lungenödem	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,40; 2,20] p = 0,873

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Akute respiratorische Insuffizienz	1.048	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,63; 2,37] p = 0,560
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	19 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,25; 1,15] p = 0,109
Husten	1.048	69 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	65 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,78; 1,53] p = 0,623
Dyspnoe	1.048	55 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	66 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,60; 1,22] p = 0,380
Epistaxis	1.048	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,82 [0,92; 3,60] p = 0,084
Nasenverstopfung	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Schmerzen im Oropharynx	1.048	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	24 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,55; 1,73] p = 0,937
Pleuraerguss	1.048	44 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	48 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,62; 1,41] p = 0,755
Aspirations-pneumonie	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,70; 5,09] p = 0,212
Lungenembolie	1.048	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,30; 1,87] p = 0,540
Pulmonale Hypertonie	1.048	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	13 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,39; 1,94] p = 0,735
Lungenödem	1.048	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,48; 1,46] p = 0,535
Respiratorische Insuffizienz	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Rhinorrhö	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	1.048	146 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	131 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,91; 1,47] p = 0,223
Dekubital-geschwür	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Pruritus	1.048	35 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	31 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,71; 1,87] p = 0,563
Ausschlag	1.048	16 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,65; 2,90] p = 0,410
Hautulkus	1.048	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	28 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,49; 1,47] p = 0,557
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	1.048	330 (31,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	309 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,95; 1,29] p = 0,212
Akzelerierte Hypertonie	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Aortenstenose	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,33; 1,65] p = 0,454
Tiefe Venenthrombose	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,86 [1,28; 11,62] p = 0,017
Hämatom	1.048	21 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,045
Hypertonie	1.048	98 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	100 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,76; 1,32] p = 0,991

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypertensive Krise	1.048	46 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	50 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,63; 1,39] p = 0,740
Hypertensiver Notfall	1.048	30 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	34 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,55; 1,47] p = 0,679
Hypotonie	1.048	85 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	70 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,92; 1,73] p = 0,154
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	1.048	12 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	10 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,53; 2,86] p = 0,621
Periphere Gefäßerkrankung	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	9 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,75; 3,92] p = 0,201
Venenstenose	1.048	10 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,40; 2,19] p = 0,869

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-159: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der

Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	370	78 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	93 (25,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,67; 1,21] p = 0,487
Anämie	370	44 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	55 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,58; 1,29] p = 0,478
Blutungsanämie	370	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,04; 0,83] p = 0,027
Eisenmangel-anämie	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,40; 2,44] p = 0,982
Leukozytose	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,32; 2,32] p = 0,769
Thrombozytopenie	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,76 [1,07; 7,12] p = 0,035
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	370	141 (38,1)	n. e. [32,0; n. e.]	370	164 (44,3)	34,1 [27,4; n. e.]	0,93 [0,74; 1,16] p = 0,514
Akuter Myokardinfarkt	370	34 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,86; 2,37] p = 0,167
Angina pectoris	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,25; 1,06] p = 0,070
Angina pectoris instabil	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,19 [0,66; 7,29] p = 0,200
Vorhofflimmern	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,56; 1,72] p = 0,945

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Bradykardie	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,38; 1,46] p = 0,384
Herzstillstand	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,61; 1,85] p = 0,836
Stauungs-insuffizienz	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	33 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,64; 1,71] p = 0,856
Herz- und Atemstillstand	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,37; 2,41] p = 0,916
Kardiomegalie	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,26; 2,02] p = 0,531
Koronare Herzerkrankung	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,47; 1,62] p = 0,663
Sinusbradykardie	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,21; 2,65] p = 0,651
Tachykardie	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,66; 2,29] p = 0,515
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,46; 1,58] p = 0,618
Ohrschmerzen	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,28; 3,07] p = 0,910
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,22; 0,91] p = 0,026
Hyper-parathyreoidismus sekundär	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,21; 2,65] p = 0,653

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypothyreose	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,10; 1,38] p = 0,139
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	51 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,49; 1,15] p = 0,184
Katarakt	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,18; 1,22] p = 0,120
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	370	205 (55,4)	14,7 [11,0; 19,2]	370	200 (54,1)	20,4 [15,9; 26,3]	1,17 [0,96; 1,42] p = 0,113
Abdominale Beschwerden	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,42; 1,92] p = 0,779
Abdominal-schmerz	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,77; 2,03] p = 0,362
Schmerzen Oberbauch	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,62; 2,26] p = 0,601
Aszites	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,30; 2,46] p = 0,767
Obstipation	370	46 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	50 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,67; 1,50] p = 0,987
Diarrhö	370	54 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	72 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,56; 1,14] p = 0,216
Dyspepsie	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,71; 4,25] p = 0,230
Gastritis	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,33; 2,01] p = 0,648

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Gastrointestinal-blutung	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,40; 1,56] p = 0,499
Gastroösophageale Refluxerkrankung	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,67; 2,65] p = 0,406
Hämorrhoiden	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,80 [1,37; 16,85] p = 0,014
Hiatushernie	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,11; 1,51] p = 0,177
Magenentleerung gestört	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,31; 3,71] p = 0,911
Dickdarmpolyp	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,24; 2,37] p = 0,629
Übelkeit	370	65 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	61 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,83; 1,67] p = 0,362
Rektalblutung	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,25; 2,52] p = 0,704
Zahnschmerzen	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,26; 1,68] p = 0,382
Erbrechen	370	60 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	57 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,81; 1,68] p = 0,396
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	370	172 (46,5)	22,7 [19,0; 35,6]	370	166 (44,9)	28,5 [21,9; n. e.]	1,12 [0,90; 1,38] p = 0,316
Asthenie	370	28 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,76; 2,25] p = 0,337

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Brustkorb-beschwerden	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,55; 3,56] p = 0,474
Brustkorbschmerz	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,35; 1,65] p = 0,492
Schüttelfrost	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,19; 1,64] p = 0,289
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [0,84; 4,38] p = 0,124
Gesichtsödem	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,27; 1,25] p = 0,167
Ermüdung	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,20; 1,43] p = 0,213
Grippeähnliche Erkrankung	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,37; 2,51] p = 0,944
Unwohlsein	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,54; 3,88] p = 0,467
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	370	38 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,64; 1,55] p = 0,990
Ödem peripher	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,49; 1,35] p = 0,417
Schmerz	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,47; 1,69] p = 0,720
Periphere Schwellung	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,40; 1,31] p = 0,283

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Fieber	370	33 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,66; 1,71] p = 0,803
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	370	30 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	22 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,92; 2,76] p = 0,098
Cholelithiasis	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,33; 2,06] p = 0,686
Erkrankungen des Immunsystems							
Jegliches UE	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,41; 1,97] p = 0,780
Jahreszeitbedingte Allergie	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,30; 3,20] p = 0,967
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	370	218 (58,9)	14,7 [11,7; 18,1]	370	225 (60,8)	15,2 [11,6; 17,7]	1,04 [0,87; 1,26] p = 0,655
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [0,88; 4,91] p = 0,094
Infektion an der arteriovenösen Implantatstelle	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,44; 2,81] p = 0,817
Bakteriämie	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,16; 1,69] p = 0,275
Bronchitis	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	29 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,58; 1,67] p = 0,953
Zellulitis	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,58; 1,62] p = 0,902

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Clostridium difficile-Kolitis	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,40; 3,30] p = 0,787
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,38; 2,55] p = 0,974
Divertikulitis	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,40; 2,86] p = 0,886
Ohreninfektion	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,54; 4,47] p = 0,420
Furunkel	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,54; 4,47] p = 0,418
Gangrän	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,28; 2,18] p = 0,627
Gastroenteritis	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [0,82; 4,67] p = 0,130
Virale Gastroenteritis	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,46; 3,52] p = 0,640
Grippe	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,51; 2,29] p = 0,848
Infektion lokalisiert	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,29; 2,44] p = 0,754
Osteomyelitis	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,25; 1,25] p = 0,160
Peritonitis	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,35; 2,67] p = 0,950

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Pneumonie	370	46 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	52 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,65; 1,44] p = 0,864
Sepsis	370	29 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	29 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,68; 1,90] p = 0,628
Septischer Schock	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,73; 3,98] p = 0,222
Sinusitis	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,43; 2,00] p = 0,846
Staphylokokken-Bakteriämie	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,52; 3,78] p = 0,497
Staphylokokken-infektion	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,12; 1,81] p = 0,270
Subkutaner Abszess	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,49; 6,16] p = 0,394
Infektion der oberen Atemwege	370	44 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	40 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,80; 1,89] p = 0,340
Harnwegsinfektion	370	34 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,74; 1,97] p = 0,439
Virale Infektion der oberen Atemwege	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,63; 1,85] p = 0,785
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	370	199 (53,8)	18,7 [12,9; 22,0]	370	219 (59,2)	14,8 [12,1; 17,8]	0,90 [0,74; 1,09] p = 0,276
Aneurysma einer arteriovenösen Fistel	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,29; 1,93] p = 0,545

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	370	58 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	73 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,60; 1,20] p = 0,359
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,28; 1,32] p = 0,208
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	370	38 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,63; 1,52] p = 0,927
Blutung an der arteriovenösen Implantatstelle	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,40; 3,22] p = 0,821
Stenose an der arteriovenösen Implantatstelle	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,24; 1,80] p = 0,410
Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	28 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,72; 1,99] p = 0,500
Kontusion	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,37; 1,43] p = 0,352
Sturz	370	38 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	58 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,48; 1,08] p = 0,111
Oberschenkel-fraktur	370	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,06; 1,32] p = 0,108
Kopfverletzung	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,18; 2,15] p = 0,461
Risswunde	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,36; 1,67] p = 0,516
Verletzung der Gliedmaßen	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,66; 2,44] p = 0,477

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,55; 3,23] p = 0,516
Schmerzen während eines Eingriffes	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,15; 0,93] p = 0,034
Hautabschürfung	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,38; 3,12] p = 0,869
Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,26; 2,63] p = 0,758
Komplikation eines Gefäßtrans-plantats	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,21; 0,94] p = 0,034
Thrombose in Verbindung mit Gefäßtransplantat	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,98 [0,58; 6,76] p = 0,278
Untersuchungen							
Jegliches UE	370	88 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	87 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,84; 1,52] p = 0,431
Kreatin-phosphokinase im Blut erhöht	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,36; 3,47] p = 0,848
Atemgeräusch anomal	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,51; 4,27] p = 0,468
Herzgeräusch	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,55; 6,40] p = 0,317
Lipase erhöht	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,40; 4,32] p = 0,648
Troponin erhöht	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,31; 1,84] p = 0,529

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	370	157 (42,4)	34,8 [19,9; n. e.]	370	164 (44,3)	29,2 [24,6; n. e.]	1,05 [0,84; 1,30] p = 0,691
Appetit vermindert	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,73; 3,37] p = 0,253
Überwässerung	370	41 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	47 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,64; 1,49] p = 0,923
Hyperkalzämie	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,12; 1,85] p = 0,284
Hyperglykämie	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,76; 4,90] p = 0,168
Hyperkaliämie	370	62 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	57 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,84; 1,72] p = 0,321
Hyperlipidämie	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,23; 2,11] p = 0,517
Hyper-phosphatämie	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,35; 1,96] p = 0,664
Hypalbuminämie	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,30; 1,62] p = 0,406
Hypokalzämie	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [0,70; 3,53] p = 0,279
Hypoglykämie	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	30 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,58; 1,67] p = 0,965
Hypokaliämie	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,32; 1,53] p = 0,368

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hyponatriämie	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,35; 1,79] p = 0,583
Eisenmangel	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,28; 1,13] p = 0,108
Vitamin D-Mangel	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,47; 3,56] p = 0,623
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	370	130 (35,1)	n. e. [34,9; n. e.]	370	149 (40,3)	n. e. [26,3; n. e.]	0,89 [0,70; 1,12] p = 0,324
Arthralgie	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	37 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,48; 1,29] p = 0,345
Rückenschmerzen	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	40 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,69; 1,66] p = 0,771
Flankenschmerz	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,13; 1,24] p = 0,112
Muskelspasmen	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	25 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,40; 1,37] p = 0,337
Muskuläre Schwäche	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,98 [0,73; 5,36] p = 0,178
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,54; 3,48] p = 0,503
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,41; 1,53] p = 0,484
Nackenschmerzen	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,57; 3,07] p = 0,509

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Osteoarthrose	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,15; 1,62] p = 0,246
Schmerz in einer Extremität	370	49 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	60 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,61; 1,30] p = 0,542
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,44; 1,54] p = 0,548
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	370	153 (41,4)	29,1 [23,8; n. e.]	370	151 (40,8)	37,9 [28,0; n. e.]	1,13 [0,91; 1,42] p = 0,270
Apoplektischer Insult	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,50; 4,99] p = 0,434
Schwindelgefühl	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	32 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,53; 1,51] p = 0,682
Enzephalopathie	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,69 [0,69; 4,14] p = 0,250
Kopfschmerzen	370	43 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,74; 1,72] p = 0,587
Hypoästhesie	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,80; 4,57] p = 0,142
Metabolische Enzephalopathie	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,36; 2,01] p = 0,706
Periphere Neuropathie	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,32; 2,87] p = 0,949
Parästhesie	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,23; 2,13] p = 0,528

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Krampfanfall	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,54; 2,98] p = 0,591
Synkope	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,47; 1,70] p = 0,739
Produktprobleme							
Jegliches UE	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,74; 5,39] p = 0,174
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	370	51 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	71 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,54; 1,10] p = 0,153
Angst	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,44; 1,60] p = 0,586
Depression	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,45; 2,30] p = 0,972
Schlaflosigkeit	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,32; 1,13] p = 0,114
Gemütszustand verändert	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,43; 1,75] p = 0,701
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,44; 1,19] p = 0,207
Azotämie	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,41; 4,36] p = 0,639
Hämaturie	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,07; 0,81] p = 0,022

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,64; 2,01] p = 0,663
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	370	162 (43,8)	28,1 [23,7; 37,2]	370	185 (50,0)	26,8 [22,5; 30,6]	0,92 [0,74; 1,14] p = 0,436
Akute respiratorische Insuffizienz	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	30 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,43; 1,34] p = 0,345
Asthma	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,26; 2,55] p = 0,715
Atelektase	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,55; 6,44] p = 0,312
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,32; 2,34] p = 0,785
Husten	370	50 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	69 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,54; 1,12] p = 0,181
Dyspnoe	370	57 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	68 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,64; 1,30] p = 0,617
Epistaxis	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,67; 5,94] p = 0,217
Hypoxie	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,21; 2,67] p = 0,659
Nasenverstopfung	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [0,60; 4,12] p = 0,363
Schmerzen im Oropharynx	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,59; 2,52] p = 0,599

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Pleuraerguss	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,42; 1,46] p = 0,448
Aspirations-pneumonie	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,40; 4,32] p = 0,649
Husten mit Auswurf	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,41; 1,75] p = 0,661
Pulmonale Hypertonie	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,26; 1,94] p = 0,501
Lungenödem	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,19; 0,90] p = 0,025
Lungenrasseln	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,50; 4,20] p = 0,488
Respiratorische Insuffizienz	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,38 [0,91; 12,49] p = 0,068
Atemweg-kongestion	370	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,71] p = 0,022
Giemen	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,44; 3,91] p = 0,625
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	370	85 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	86 (23,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,80; 1,46] p = 0,611
Blase	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,28; 2,97] p = 0,870
Diabetischer Fuß	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,41; 3,32] p = 0,779

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erythem	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,16; 1,81] p = 0,323
Pruritus	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,68; 2,23] p = 0,492
Ausschlag	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,53 [0,97; 6,59] p = 0,057
Hautläsion	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,20; 2,54] p = 0,607
Hautulkus	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,34; 1,54] p = 0,397
Schwellendes Gesicht	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,12; 1,79] p = 0,264
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	370	138 (37,3)	n. e. [31,9; n. e.]	370	138 (37,3)	n. e. [36,6; n. e.]	1,10 [0,87; 1,40] p = 0,412
Akzelerierte Hypertonie	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,20; 2,51] p = 0,593
Tiefe Venenthrombose	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,73; 3,45] p = 0,248
Hämatom	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,11; 1,53] p = 0,183
Hypertonie	370	62 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	47 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,01; 2,16] p = 0,044
Hypertensive Krise	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	10 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,31; 2,11] p = 0,656

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypotonie	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	43 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,72; 1,68] p = 0,668
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,49; 6,15] p = 0,394
Periphere Ischämie	370	8 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,60 [0,97; 21,70] p = 0,054
Periphere Gefäßerkrankung	370	3 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,12; 1,86] p = 0,289
Venenstenose	370	7 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,28; 1,88] p = 0,511

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-160: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches UE	414	33 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	26 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,82; 2,30] p = 0,223

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Anämie	414	22 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,78; 2,82] p = 0,234
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	414	101 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	115 (27,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,70; 1,19] p = 0,484
Akuter Myokardinfarkt	414	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	11 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,41; 2,29] p = 0,948
Angina pectoris	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	11 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,31; 1,90] p = 0,564
Vorhofflimmern	414	20 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	25 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,47; 1,53] p = 0,594
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,51; 3,68] p = 0,533
Herzstillstand	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,28; 2,34] p = 0,698
Herzinsuffizienz	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,40; 2,40] p = 0,956
Stauungs-insuffizienz	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,55; 6,45] p = 0,311
Myokardiale Ischämie	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,29; 1,97] p = 0,561
Tachykardie	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,40; 2,84] p = 0,900
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliches UE	414	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,39; 2,07] p = 0,792

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Vertigo	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,31; 2,23] p = 0,715
Endokrine Erkrankungen							
Jegliches UE	414	33 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	30 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,72; 1,94] p = 0,510
Hyper-parathyreoidismus	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,28; 2,31] p = 0,684
Hyper-parathyreoidismus sekundär	414	22 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,79; 2,85] p = 0,221
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	414	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	17 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,40; 1,68] p = 0,576
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	414	126 (30,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	119 (28,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,92; 1,52] p = 0,193
Abdominal-schmerz	414	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,53; 2,53] p = 0,719
Schmerzen Oberbauch	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,39; 2,34] p = 0,911
Obstipation	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,54; 2,45] p = 0,715
Diarrhö	414	36 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	35 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,68; 1,73] p = 0,721
Dyspepsie	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,31; 1,70] p = 0,463

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Gastritis	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,13 [0,64; 7,09] p = 0,216
Erosive Gastritis	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,31; 2,26] p = 0,733
Gastrointestinal-blutung	414	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,06; 1,25] p = 0,093
Übelkeit	414	29 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,89 [1,78; 8,51] p < 0,001
Zahnschmerzen	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,10; 1,47] p = 0,165
Erbrechen	414	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,72; 3,56] p = 0,249
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	414	89 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	65 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [1,10; 2,09] p = 0,010
Asthenie	414	20 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	17 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,66; 2,40] p = 0,489
Tod	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,51 [0,65; 9,72] p = 0,181
Ermüdung	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,55; 6,39] p = 0,318
Ödem peripher	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,34; 3,27] p = 0,929
Fieber	414	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,50; 2,32] p = 0,857

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Plötzlicher Tod	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,77; 10,89] p = 0,117
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	414	17 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,74; 3,23] p = 0,252
Erkrankungen des Immunsystems							
Jegliches UE	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,45; 5,66] p = 0,469
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	414	191 (46,1)	n. e. [18,5; n. e.]	420	192 (45,7)	n. e. [21,4; n. e.]	1,04 [0,85; 1,27] p = 0,724
Bronchitis	414	33 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	30 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,73; 1,96] p = 0,478
Infektion an der Katheterstelle	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,24; 2,39] p = 0,639
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,39; 2,79] p = 0,928
Harnwegsinfektion durch Escherichia	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,39; 4,16] p = 0,694
Gangrän	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,25; 2,46] p = 0,670
Gastroenteritis	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,14; 1,14] p = 0,087
Grippe	414	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	18 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,27; 1,28] p = 0,182

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Peritonitis	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,01 [1,44; 17,44] p = 0,011
Pharyngitis	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,22; 2,02] p = 0,469
Pneumonie	414	24 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	27 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,54; 1,63] p = 0,835
Atemwegs-infektion	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,27; 2,95] p = 0,861
Sepsis	414	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,60; 3,36] p = 0,429
Tracheobronchitis	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,64; 5,74] p = 0,241
Infektion der oberen Atemwege	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	23 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,33; 1,24] p = 0,182
Harnwegsinfektion	414	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,49; 2,01] p = 0,990
Virusinfektion	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,11; 1,50] p = 0,173
Virale Infektion der oberen Atemwege	414	29 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	39 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,48; 1,26] p = 0,301
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	414	145 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	140 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,88; 1,41] p = 0,358
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	414	23 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,65; 2,11] p = 0,607

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	414	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,55; 2,94] p = 0,577
Thrombosierung einer arterio-venösen Fistel	414	50 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	32 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [1,09; 2,64] p = 0,020
Kontusion	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,28; 1,95] p = 0,544
Übermäßige Gewichtszunahme zwischen Dialysen	414	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,44; 2,52] p = 0,916
Sturz	414	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,33; 1,30] p = 0,223
Verletzung der Gliedmaßen	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,10; 1,31] p = 0,119
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,54; 2,46] p = 0,708
Untersuchungen							
Jegliches UE	414	49 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	45 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,77; 1,73] p = 0,495
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	414	104 (25,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	125 (29,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,68; 1,14] p = 0,332
Appetit vermindert	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	11 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,17; 1,40] p = 0,180
Dyslipidämie	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,34; 3,28] p = 0,924
Überwässerung	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,28; 2,33] p = 0,694

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Folatmangel	414	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,06; 1,27] p = 0,097
Hyperkaliämie	414	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	14 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,56; 2,39] p = 0,699
Hyper-phosphatämie	414	19 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	17 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,62; 2,29] p = 0,599
Hypokalzämie	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,26; 2,03] p = 0,537
Hypoglykämie	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,34; 2,59] p = 0,902
Eisenmangel	414	30 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	51 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,39; 0,95] p = 0,030
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	414	85 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	104 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,63; 1,12] p = 0,229
Arthralgie	414	12 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,55; 2,97] p = 0,561
Rückenschmerzen	414	20 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	17 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,66; 2,41] p = 0,479
Muskelspasmen	414	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	34 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,25; 0,84] p = 0,011
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	414	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,25; 2,44] p = 0,663
Osteoarthrose	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,45; 1,89] p = 0,828

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Schmerz in einer Extremität	414	10 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,30; 1,44] p = 0,294
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches UE	414	22 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	28 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,48; 1,46] p = 0,520
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	414	101 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	79 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,06; 1,91] p = 0,019
Schwindelgefühl	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,72; 3,84] p = 0,234
Kopfschmerzen	414	36 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	29 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,83; 2,20] p = 0,230
Produktprobleme							
Jegliches UE	414	17 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,61; 2,45] p = 0,570
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,48; 4,76] p = 0,482
Thrombose in einem Medizinprodukt	414	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,40; 2,83] p = 0,903
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	414	22 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	28 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,47; 1,45] p = 0,513
Angst	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,38; 3,07] p = 0,888
Schlaflosigkeit	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,46; 3,07] p = 0,725

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	414	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,32; 1,30] p = 0,220
Hämaturie	414	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,09; 1,29] p = 0,113
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliches UE	414	11 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [0,72; 5,30] p = 0,185
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	414	73 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	72 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,77; 1,47] p = 0,714
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,47; 4,64] p = 0,508
Husten	414	14 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	17 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,43; 1,78] p = 0,719
Dyspnoe	414	17 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	14 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,64; 2,64] p = 0,463
Epistaxis	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,25; 1,98] p = 0,509
Pleuraerguss	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,48; 4,78] p = 0,476
Lungenödem	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,53 [0,65; 9,78] p = 0,179
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	414	61 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	53 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,86; 1,79] p = 0,255

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Pruritus	414	18 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,18 [0,98; 4,86] p = 0,056
Hautulkus	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	9 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,43; 2,70] p = 0,881
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	414	125 (30,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	131 (31,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,78; 1,27] p = 0,978
Hämatom	414	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	13 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,72] p = 0,017
Hypertonie	414	74 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	81 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,70; 1,31] p = 0,776
Hypotonie	414	33 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	28 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,76; 2,08] p = 0,374
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	414	6 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	8 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,28; 2,30] p = 0,675

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-161: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der

Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	204	28 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	8 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [0,85; 4,11] p = 0,122
Palpitationen	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,64 [0,86; 51,08] p = 0,069
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,77 [0,49; 6,44] p = 0,385
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	204	78 (38,2)	n. e. [10,9; n. e.]	100	10 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,75 [1,92; 7,30] p < 0,001
Obstipation	204	13 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,42; 4,29] p = 0,618
Diarrhö	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,33; 7,81] p = 0,565
Übelkeit	204	14 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,69 [0,59; 12,19] p = 0,200
Erbrechen	204	15 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,19 [0,72; 14,23] p = 0,128
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	204	52 (25,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	13 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [1,01; 3,51] p = 0,045
Asthenie	204	17 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,50 [0,79; 15,53] p = 0,099

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Brustkorb-beschwerden	204	15 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,46 [1,12; 64,06] p = 0,039
Ödem peripher	204	10 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,44; 6,00] p = 0,467
Fieber	204	10 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,37; 5,28] p = 0,620
Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliches UE	204	8 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,31; 4,71] p = 0,776
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	204	89 (43,6)	11,0 [7,9; n. e.]	100	24 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [1,17; 2,93] p = 0,009
Konjunktivitis	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,85 [0,48; 31,21] p = 0,206
Nasopharyngitis	204	8 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,21; 3,70] p = 0,866
Infektion der oberen Atemwege	204	57 (27,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	12 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,30 [1,22; 4,32] p = 0,010
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	204	44 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	15 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,67; 2,27] p = 0,491
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	204	10 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,16 [0,46; 10,19] p = 0,329
Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen	204	15 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	5 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,40; 3,33] p = 0,787

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,32; 7,85] p = 0,573
Untersuchungen							
Jegliches UE	204	52 (25,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	18 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,77; 2,30] p = 0,307
Alaninamino-transferase erhöht	204	17 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	5 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,50; 3,96] p = 0,513
Aspartatamino-transferase erhöht	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,42; 4,27] p = 0,623
Blutdruck erhöht	204	9 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,26; 3,04] p = 0,853
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	204	51 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	11 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [1,21; 4,54] p = 0,011
Hyperkaliämie	204	21 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,91 [1,47; 81,24] p = 0,020
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	204	35 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	15 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,55; 1,90] p = 0,946
Muskelspasmen	204	9 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	5 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,20; 2,10] p = 0,470
Muskelzucken	204	6 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,23; 2,94] p = 0,772
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	204	33 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	11 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,65; 2,63] p = 0,459

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Schwindelgefühl	204	15 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	7 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,32; 2,15] p = 0,709
Produktprobleme							
Jegliches UE	204	10 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,46 [0,53; 11,39] p = 0,249
Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliches UE	204	17 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,60; 5,57] p = 0,286
Schlaflosigkeit	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,40; 4,09] p = 0,675
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches UE	204	10 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,69 [0,59; 12,29] p = 0,201
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	204	24 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	9 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,54; 2,61] p = 0,667
Husten	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,42; 4,30] p = 0,615
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	204	34 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	6 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,54 [1,05; 6,14] p = 0,039
Pruritus	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,47 [0,70; 42,68] p = 0,105
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	204	51 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	26 (26,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,54; 1,43] p = 0,615

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hypertonie	204	32 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	17 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,53; 1,72] p = 0,877
Hypotonie	204	18 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	10 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,30; 1,58] p = 0,379

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-162: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches UE	150	6 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	8 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,28; 2,29] p = 0,668
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	150	18 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	13 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,73; 3,06] p = 0,268
Netzhautblutung	150	5 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	6 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,27; 2,89] p = 0,834
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	150	42 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	28 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [1,06; 2,76] p = 0,028

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Diarrhö	150	11 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	12 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,43; 2,20] p = 0,945
Erbrechen	150	10 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,68 [1,01; 13,38] p = 0,048
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches UE	150	10 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	6 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,77 [0,64; 4,87] p = 0,269
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	150	67 (44,7)	n. e. [4,0; n. e.]	152	58 (38,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,94; 1,90] p = 0,109
Nasopharyngitis	150	52 (34,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	40 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,98; 2,24] p = 0,060
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	150	41 (27,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	45 (29,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,64; 1,49] p = 0,911
Kontusion	150	10 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	10 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,44; 2,52] p = 0,914
Shuntokklusion	150	7 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [0,64; 9,62] p = 0,187
Shuntstenose	150	11 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	13 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,41; 2,02] p = 0,806
Untersuchungen							
Jegliches UE	150	7 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,38; 3,06] p = 0,895
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches UE	150	12 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,34 [1,22; 15,38] p = 0,023

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	150	18 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	22 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,46; 1,61] p = 0,644
Rückenschmerzen	150	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,12; 1,75] p = 0,252
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	150	9 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,50; 3,64] p = 0,548
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	150	13 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	8 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,73; 4,23] p = 0,212
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	150	18 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	13 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,75; 3,11] p = 0,247
Gefäßerkrankungen							
Jegliches UE	150	14 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	15 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,47; 2,01] p = 0,930
Hypertonie	150	5 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,23; 2,32] p = 0,600

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-163: Zusätzliche Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der

Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 SOC PT	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Augenerkrankungen							
Jegliches UE	97	13 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,45; 4,25] p = 0,572
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches UE	97	31 (32,0)	n. e. [6,0; n. e.]	32	9 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,73; 3,25] p = 0,252
Übelkeit	97	9 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,64 [0,46; 28,77] p = 0,221
Erbrechen	97	11 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	2 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,52; 10,60] p = 0,268
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches UE	97	33 (34,0)	n. e. [5,7; n. e.]	32	15 (46,9)	5,5 [3,3; n. e.]	0,86 [0,47; 1,59] p = 0,640
Nasopharyngitis	97	28 (28,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	14 (43,8)	n. e. [3,7; n. e.]	0,79 [0,41; 1,50] p = 0,466
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches UE	97	19 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,60; 4,29] p = 0,351
Untersuchungen							
Jegliches UE	97	17 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	2 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,07 [0,93; 17,79] p = 0,062
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches UE	97	15 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	7 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,36; 2,16] p = 0,784

Studie 1517-CL-0304 SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches UE	97	9 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	2 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,41; 8,78] p = 0,414
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches UE	97	10 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,34 [0,56; 33,96] p = 0,162
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliches UE	97	14 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [0,58; 6,98] p = 0,275

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population (on-study). Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-164: Zusätzliche Ergebnisse für „UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ChiCTR2000035054

Studie ChiCTR 2000035054 Analyse Ereignis	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs.ESA		
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI] p-Wert[c]	ARR[d]
In der Vollpublikation zur Studie ChiCTR2000035054 wurden keine UE nach PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm berichtet.							

Zu dieser Prüfarzt-initiierten Studie waren nur begrenzte Informationen in Form der Vollpublikation verfügbar.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

NDD-Patienten

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erlitten im Roxadustat-Arm 1,9 % (6/323) der Patienten ein PT Stauungsinsuffizienz, sowie 4,8 % (14/293) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Stauungsinsuffizienz wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,36 (95 %-KI [0,14; 0,94], p = 0,037) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erlitten im Roxadustat-Arm 0,6 % (2/323) der Patienten ein PT Dehydratation, sowie 2,7 % (8/293) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Dehydratation wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,20 (95 %-KI [0,04; 0,94], p = 0,041) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erlitten im Roxadustat-Arm 1,2 % (4/323) der Patienten ein PT Diabetes mellitus, sowie 3,8 % (11/293) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Diabetes mellitus wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,30 (95 %-KI [0,10; 0,95], p = 0,041) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0310

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0310 erlitten im Roxadustat-Arm 24,4 % (32/131) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie 14,5 % (19/131) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,95 (95 %-KI [1,11; 3,45], p = 0,021) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Herzerkrankungen – Vorhofflimmern

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 1,7 % (9/522) der Patienten ein PT Vorhofflimmern, sowie 4,3 % (22/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Vorhofflimmern wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,43 (95 %-KI [0,20; 0,93], p = 0,032) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 40,2 % (210/522) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie 31,7 % (164/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC betrug im Roxadustat-Arm 35,3 Monate (95 %-KI [26,7; n. e.]), sowie im Roxadustat-Arm n. e. Monate (95 %-KI [48,8; n. e.]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,47 (95 %-KI [1,20; 1,81], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 14,0 % (73/522) der Patienten ein PT Diarrhö, sowie 7,5 % (39/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Diarrhö wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,02 (95 %-KI [1,37; 2,98], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 6,3 % (33/522) der Patienten ein PT Erbrechen, sowie 3,3 % (17/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Erbrechen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,01 (95 %-KI [1,12; 3,61], p = 0,019) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 4,4 % (23/522) der Patienten ein PT Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt, sowie 1,2 % (6/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,97 (95 %-KI [1,62; 9,75], p = 0,003) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 2,5 % (13/522) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Immunsystems, sowie 0,8 % (4/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,48 (95 %-KI [1,13; 10,69], p = 0,029) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 3,6 % (19/522) der Patienten ein PT Infektion an der Katheterstelle, sowie 1,5 % (8/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Infektion an der Katheterstelle wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,46 (95 %-KI [1,08; 5,62], p = 0,033) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 1,9 % (10/522) der Patienten ein PT Virusinfektion der Atemwege, sowie 4,4 % (23/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Virusinfektion der Atemwege wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,21; 0,95], p = 0,035) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 0,6 % (3/522) der Patienten ein PT Hypokaliämie, sowie 2,3 % (12/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hypokaliämie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,25 (95 %-KI [0,07; 0,89], p = 0,032) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 11,5 % (60/522) der Patienten ein PT Muskelspasmen, sowie 7,5 % (39/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Muskelspasmen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,61 (95 %-KI [1,07; 2,40], p = 0,021) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 0,4 % (2/522) der Patienten ein PT Myalgie, sowie 2,1 % (11/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Myalgie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,04; 0,83], p = 0,028) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 15,3 % (80/522) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, sowie 10,4 % (54/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,54 (95 %-KI [1,09; 2,17], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Hypotonie

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 10,3 % (54/522) der Patienten ein PT Hypotonie, sowie 6,8 % (35/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hypotonie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,60 (95 %-KI [1,05; 2,45], p = 0,030) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Herzerkrankungen – Vorhofflimmern

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 3,1 % (32/1.048) der Patienten ein PT Vorhofflimmern, sowie 5,8 % (61/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Vorhofflimmern wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,81], p = 0,004) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 1,6 % (17/1.048) der Patienten ein PT Herzinsuffizienz akut, sowie 0,5 % (5/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Herzinsuffizienz akut wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,50 (95 %-KI [1,29; 9,49], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 25,1 % (263/1.048) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, sowie 22,0 % (232/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,22 (95 %-KI [1,02; 1,45], p = 0,030) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 6,9 % (72/1.048) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen, sowie 4,9 % (52/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,43 (95 %-KI [1,00; 2,04], p = 0,049) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 5,9 % (62/1.048) der Patienten ein PT Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel, sowie 3,7 % (39/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,64 (95 %-KI [1,10; 2,45], p = 0,016) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 7,9 % (83/1.048) der Patienten ein PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel, sowie 5,5 % (58/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,50 (95 %-KI [1,07; 2,09], p = 0,019) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 2,3 % (24/1.048) der Patienten ein PT Hyperglykämie, sowie 1,0 % (11/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hyperglykämie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,24 (95 %-KI [1,10; 4,58], p = 0,027) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 4,0 % (42/1.048) der Patienten ein PT Hypoglykämie, sowie 2,0 % (21/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hypoglykämie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,07 (95 %-KI [1,23; 3,50], p = 0,006) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 30,2 % (317/1.048) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie 23,9 % (252/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,36 (95 %-KI [1,15; 1,60], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 8,4 % (88/1.048) der Patienten ein PT Kopfschmerzen, sowie 5,4 % (57/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Kopfschmerzen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,61 (95 %-KI [1,15; 2,24], p = 0,005) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 2,4 % (25/1.048) der Patienten ein PT Krampfanfall, sowie 1,1 % (12/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Krampfanfall wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,13 (95 %-KI [1,07; 4,24], p = 0,031) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 4,2 % (44/1.048) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, sowie 2,5 % (26/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,74 (95 %-KI [1,07; 2,83], p = 0,025) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 1,4 % (15/1.048) der Patienten ein PT Tiefe Venenthrombose, sowie 0,4 % (4/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Tiefe Venenthrombose wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,86 (95 %-KI [1,28; 11,62], p = 0,017) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Hämatom

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 2,0 % (21/1.048) der Patienten ein PT Hämatom, sowie 0,9 % (10/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hämatom wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,16 (95 %-KI [1,02; 4,59], p = 0,045) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Blutungsanämie

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 0,5 % (2/370) der Patienten ein PT Blutungsanämie, sowie 3,2 % (12/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Blutungsanämie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,04; 0,83], p = 0,027) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 4,1 % (15/370) der Patienten ein PT Thrombozytopenie, sowie 1,6 % (6/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Thrombozytopenie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,76 (95 %-KI [1,07; 7,12], p = 0,035) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 3,0 % (11/370) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Endokrine Erkrankungen, sowie 7,3 % (27/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,91], p = 0,026) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 3,5 % (13/370) der Patienten ein PT Hämorrhoiden, sowie 0,8 % (3/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hämorrhoiden wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 4,80 (95 %-KI [1,37; 16,85], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 1,6 % (6/370) der Patienten ein PT Schmerzen während eines Eingriffes, sowie 4,9 % (18/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Schmerzen während eines Eingriffes wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI [0,15; 0,93], p = 0,034) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation eines Gefäßtransplantats

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 2,7 % (10/370) der Patienten ein PT Komplikation eines Gefäßtransplantats, sowie 6,5 % (24/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Komplikation eines Gefäßtransplantats wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,21; 0,94], p = 0,034) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 0,8 % (3/370) der Patienten ein PT Hämaturie, sowie 3,8 % (14/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hämaturie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,23 (95 %-KI [0,07; 0,81], p = 0,022) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 2,4 % (9/370) der Patienten ein PT Lungenödem, sowie 6,5 % (24/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Lungenödem wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,42 (95 %-KI [0,19; 0,90], p = 0,025) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atemwegkongestion

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 0,3 % (1/370) der Patienten ein PT Atemwegkongestion, sowie 3,2 % (12/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Atemwegkongestion wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,09 (95 %-KI [0,01; 0,71], p = 0,022) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Hypertonie

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 16,8 % (62/370) der Patienten ein PT Hypertonie, sowie 12,7 % (47/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hypertonie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,48 (95 %-KI [1,01; 2,16], p = 0,044) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 7,0 % (29/414) der Patienten ein PT Übelkeit, sowie 1,9 % (8/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Übelkeit wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,89 (95 %-KI [1,78; 8,51], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 21,5 % (89/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, sowie 15,5 % (65/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,52 (95 %-KI [1,10; 2,09], p = 0,010) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 3,4 % (14/414) der Patienten ein PT Peritonitis, sowie 0,7 % (3/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Peritonitis wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 5,01 (95 %-KI [1,44; 17,44], p = 0,011) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 12,1 % (50/414) der Patienten ein PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel, sowie 7,6 % (32/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,70 (95 %-KI [1,09; 2,64], p = 0,020) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 7,2 % (30/414) der Patienten ein PT Eisenmangel, sowie 12,1 % (51/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Eisenmangel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,61 (95 %-KI [0,39; 0,95], p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 3,6 % (15/414) der Patienten ein PT Muskelspasmen, sowie 8,1 % (34/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Muskelspasmen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,46 (95 %-KI [0,25; 0,84], p = 0,011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 24,4 % (101/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie 18,8 % (79/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,42 (95 %-KI [1,06; 1,91], p = 0,019) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Hämatom

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 0,5 % (2/414) der Patienten ein PT Hämatom, sowie 3,1 % (13/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hämatom wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,16 (95 %-KI [0,04; 0,72], p = 0,017) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie FGCL-4592-806

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 38,2 % (78/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie 10,0 % (10/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,75 (95 %-KI [1,92; 7,30], p < 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 25,5 % (52/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, sowie 13,0 % (13/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,89 (95 %-KI [1,01; 3,51], p = 0,045) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 7,4 % (15/204) der Patienten ein PT Brustkorbbeschwerden, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Brustkorbbeschwerden wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 8,46 (95 %-KI [1,12; 64,06], p = 0,039) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 43,6 % (89/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 24,0 % (24/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC betrug im Roxadustat-Arm 11,0 Monate (95 %-KI [7,9; n. e.]), sowie im Roxadustat-Arm n. e. Monate (95 %-KI [n. e.; n. e.]). Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,85 (95 %-KI [1,17; 2,93], p = 0,009) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 27,9 % (57/204) der Patienten ein PT Infektion der oberen Atemwege, sowie 12,0 % (12/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Infektion der oberen Atemwege wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,30 (95 %-KI [1,22; 4,32], p = 0,010) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 25,0 % (51/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie 11,0 % (11/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,35 (95 %-KI [1,21; 4,54], p = 0,011) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 10,3 % (21/204) der Patienten ein PT Hyperkaliämie, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Hyperkaliämie wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 10,91 (95 %-KI [1,47; 81,24], p = 0,020) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 16,7 % (34/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, sowie 6,0 % (6/100) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 2,54 (95 %-KI [1,05; 6,14], p = 0,039) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0307

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlitten im Roxadustat-Arm 28,0 % (42/150) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie 18,4 % (28/152) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,71 (95 %-KI [1,06; 2,76], p = 0,028) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlitten im Roxadustat-Arm 6,7 % (10/150) der Patienten ein PT Erbrechen, sowie 2,0 % (3/152) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Erbrechen wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,68 (95 %-KI [1,01; 13,38], p = 0,048) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlitten im Roxadustat-Arm 8,0 % (12/150) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie 2,0 % (3/152) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 4,34 (95 %-KI [1,22; 15,38], p = 0,023) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

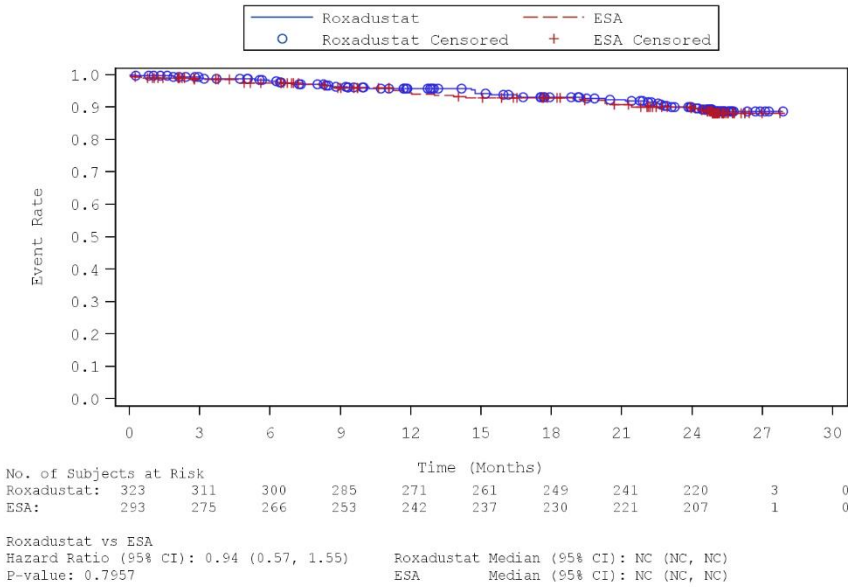


Abbildung Anhang 4G-343: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

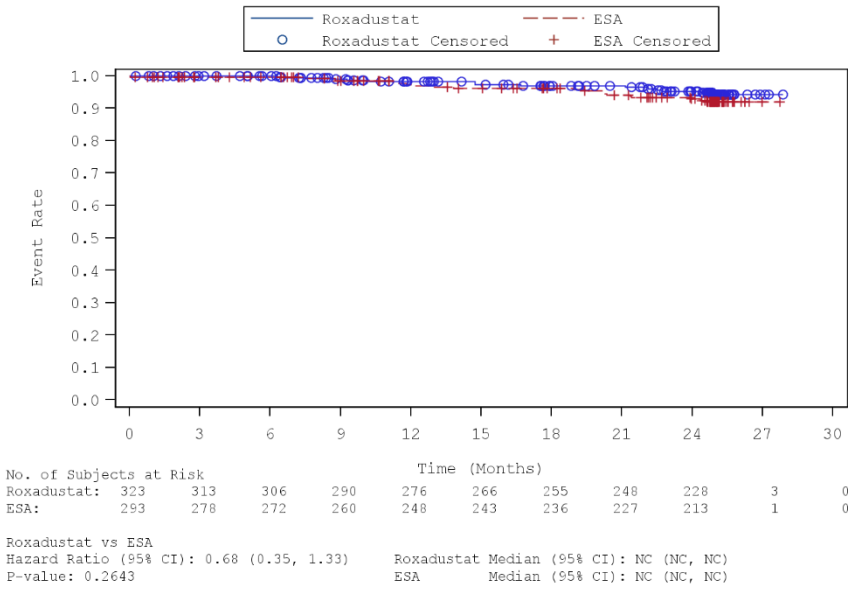


Abbildung Anhang 4G-344: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

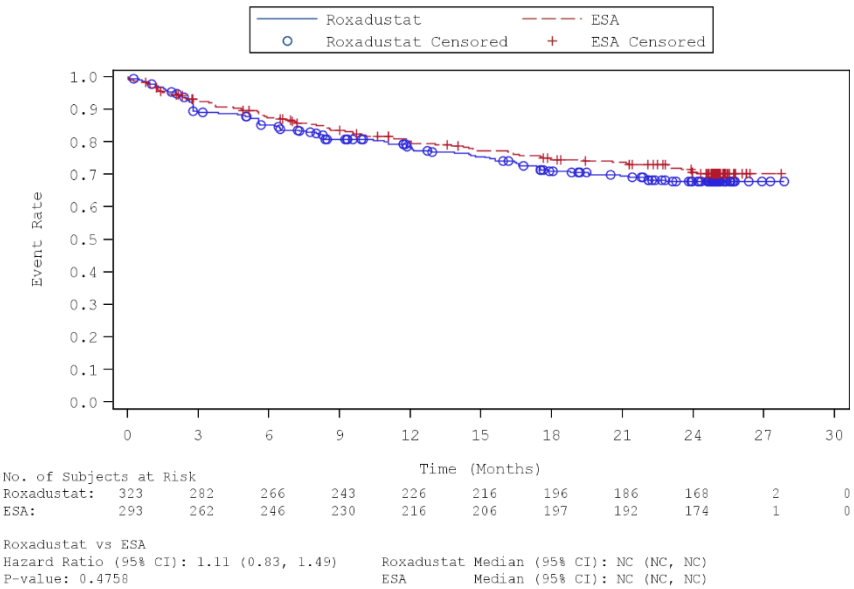


Abbildung Anhang 4G-345: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

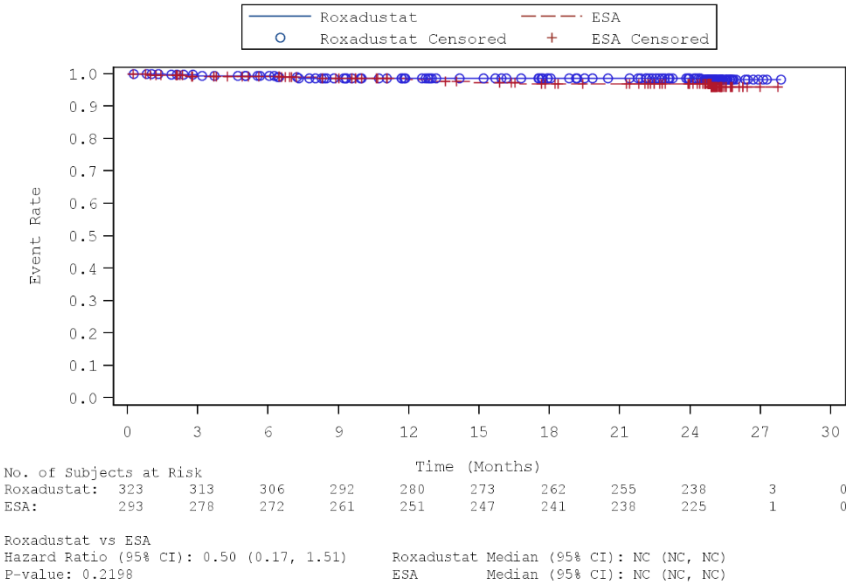


Abbildung Anhang 4G-346: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

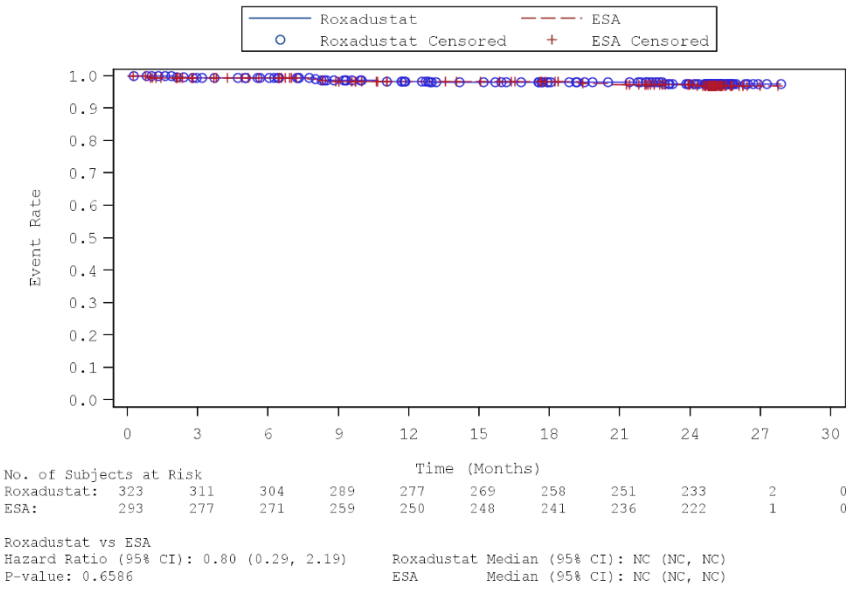


Abbildung Anhang 4G-347: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

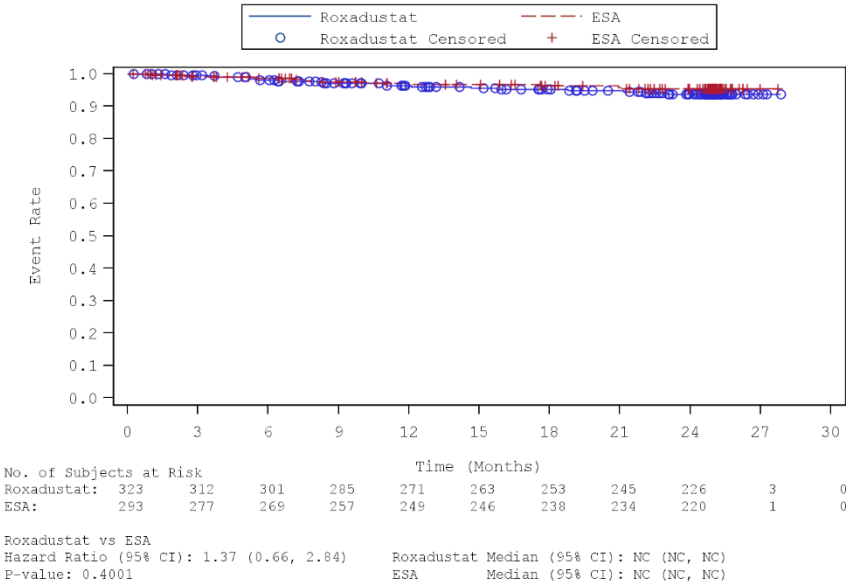


Abbildung Anhang 4G-348: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

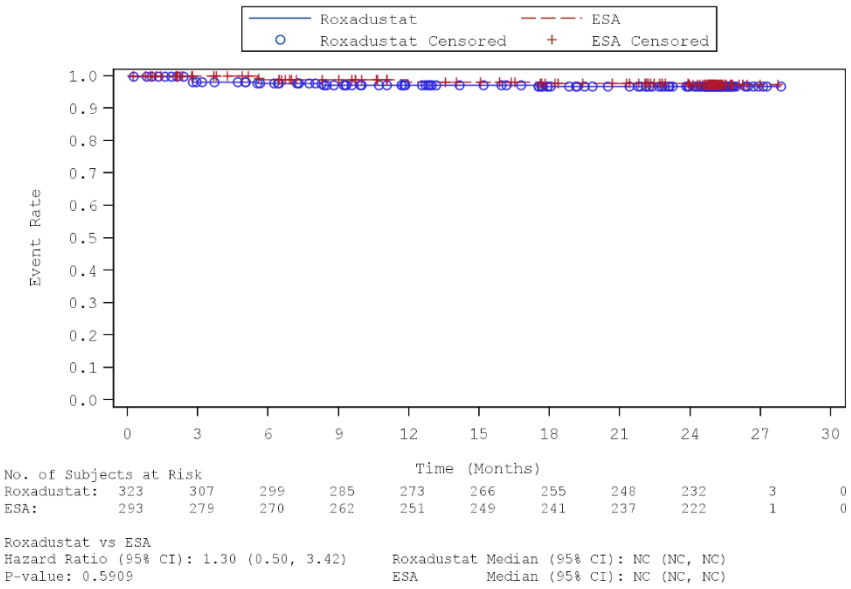


Abbildung Anhang 4G-349: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

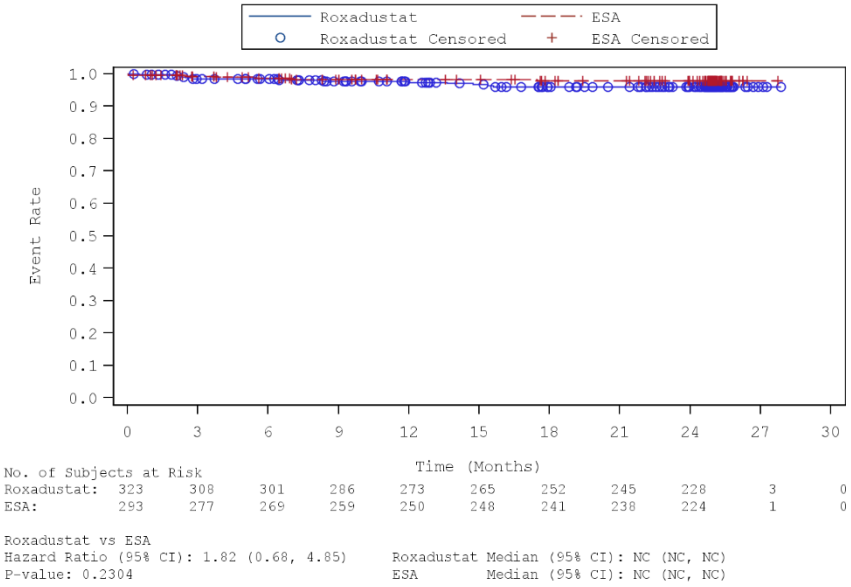


Abbildung Anhang 4G-350: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

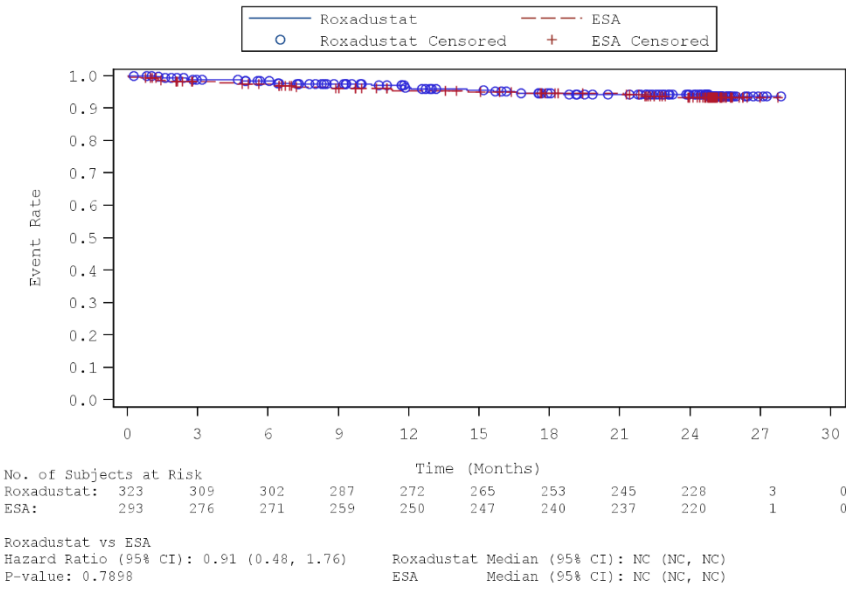


Abbildung Anhang 4G-351: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

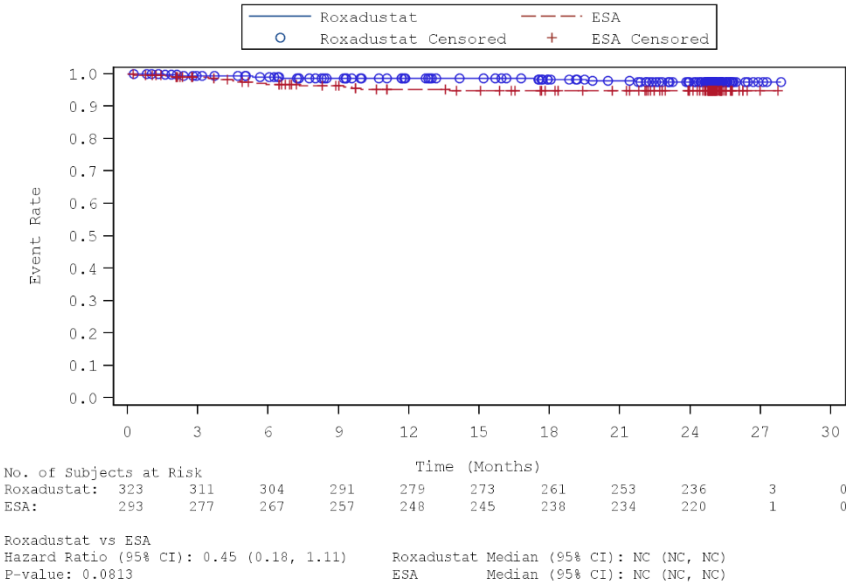


Abbildung Anhang 4G-352: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

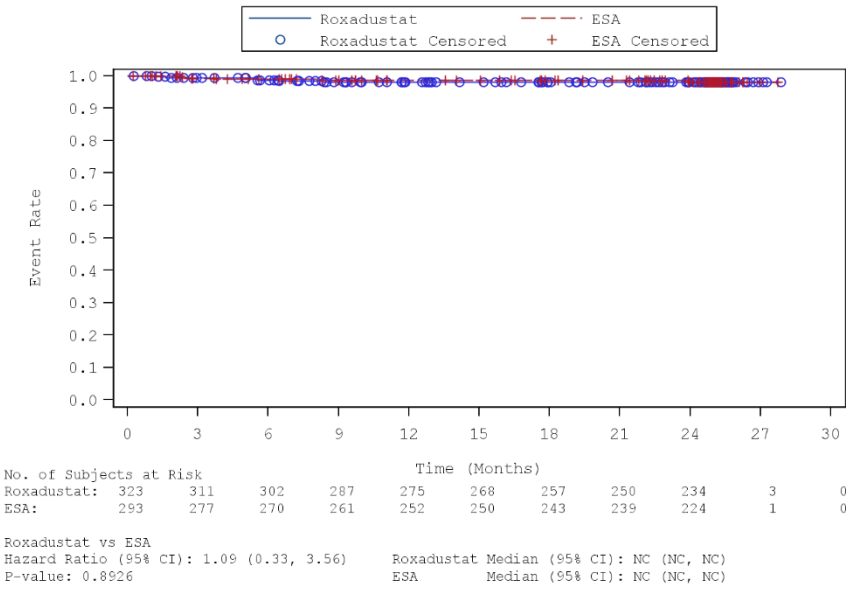


Abbildung Anhang 4G-353: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinustachykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

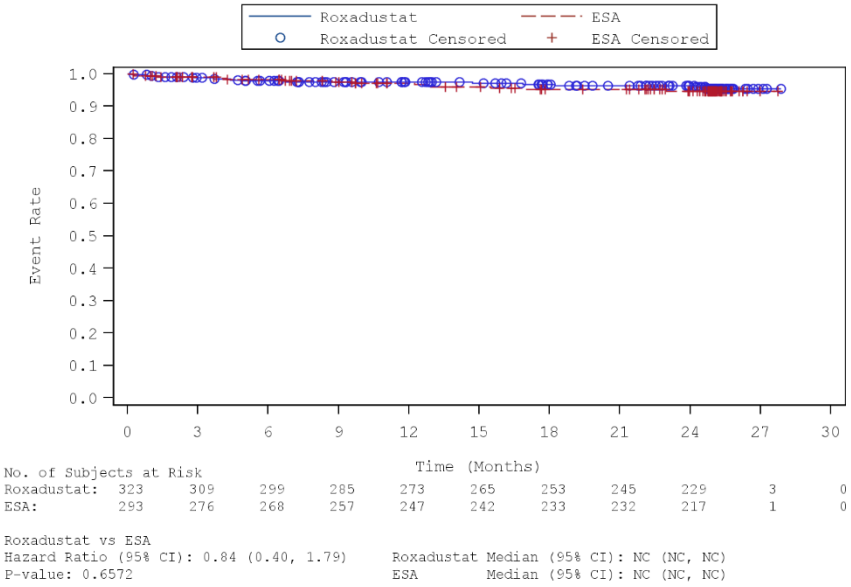


Abbildung Anhang 4G-354: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

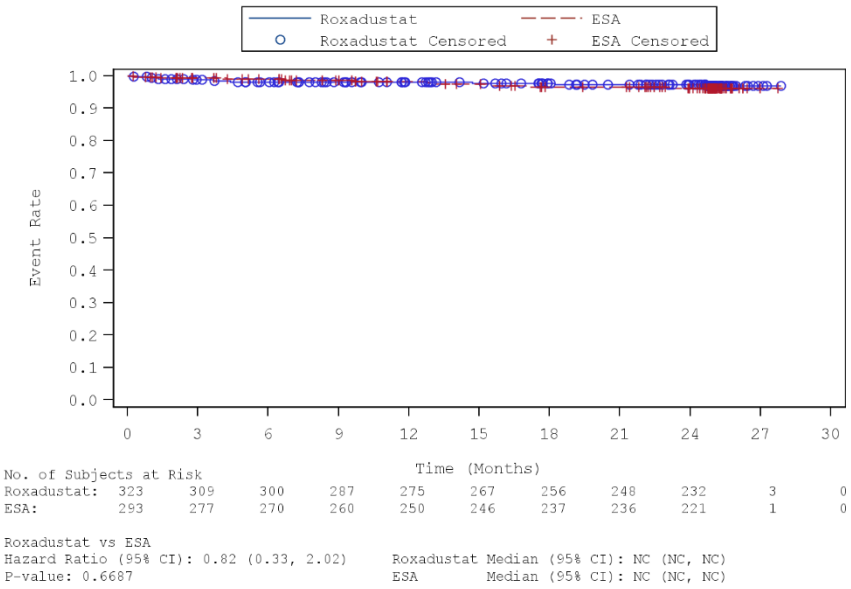


Abbildung Anhang 4G-355: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

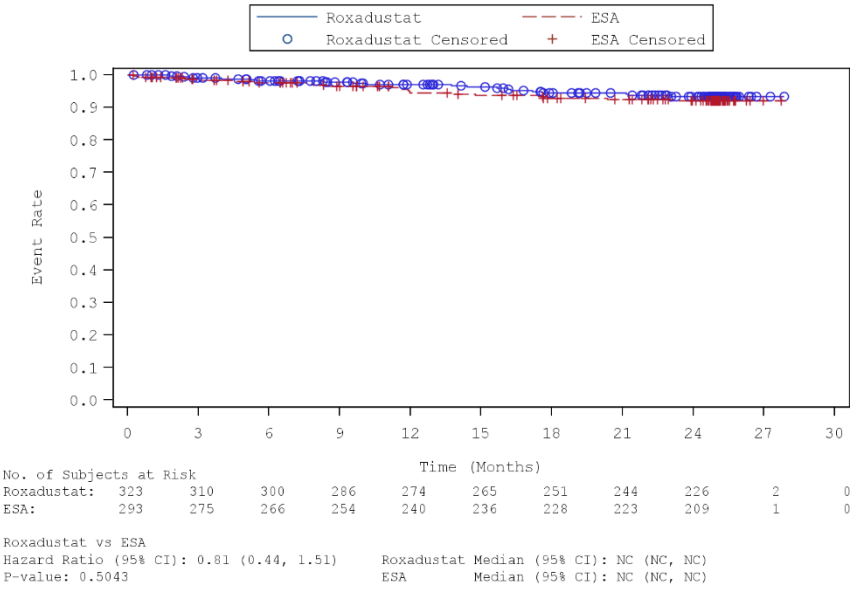


Abbildung Anhang 4G-356: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

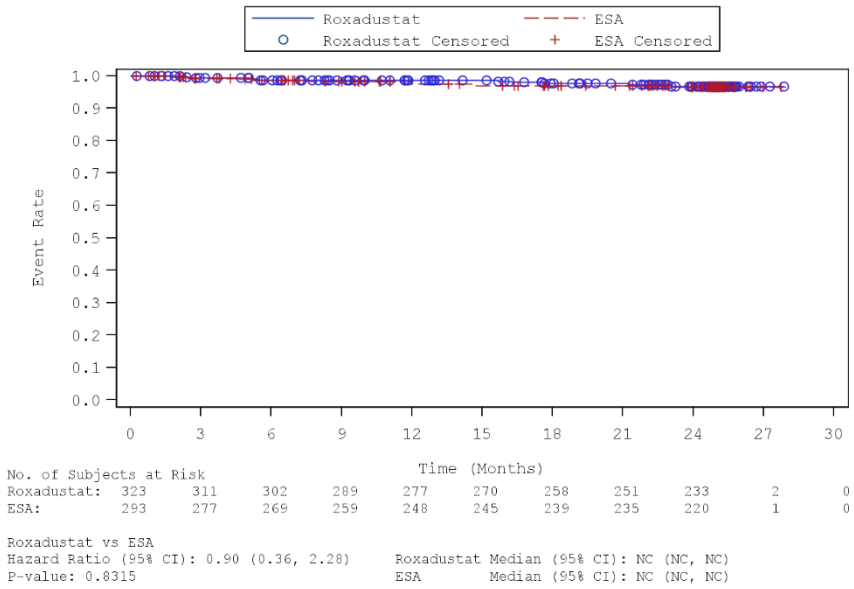


Abbildung Anhang 4G-357: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

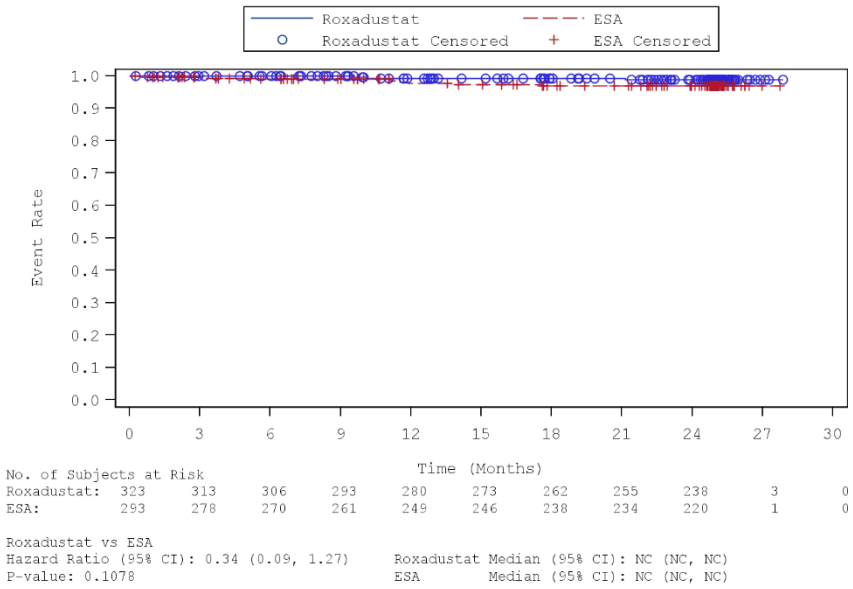


Abbildung Anhang 4G-358: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hypothyreose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

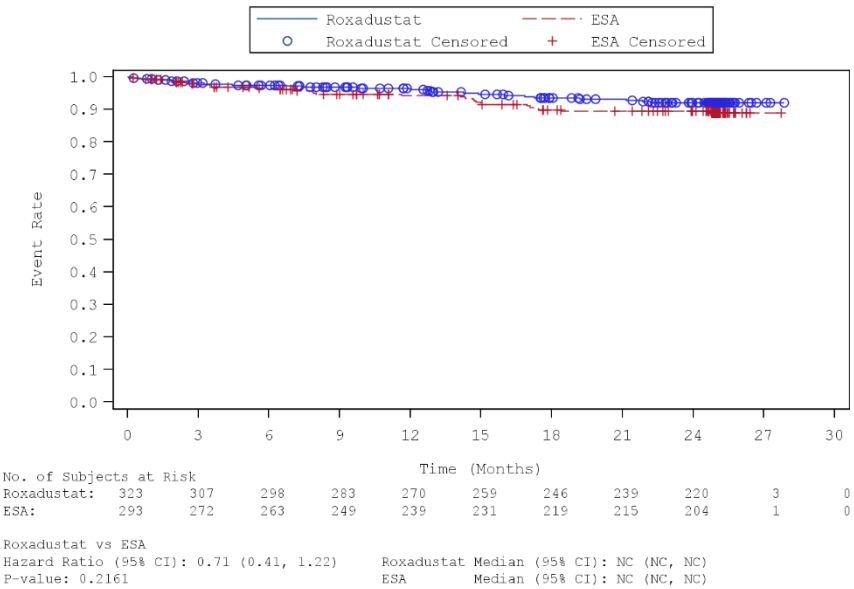


Abbildung Anhang 4G-359: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

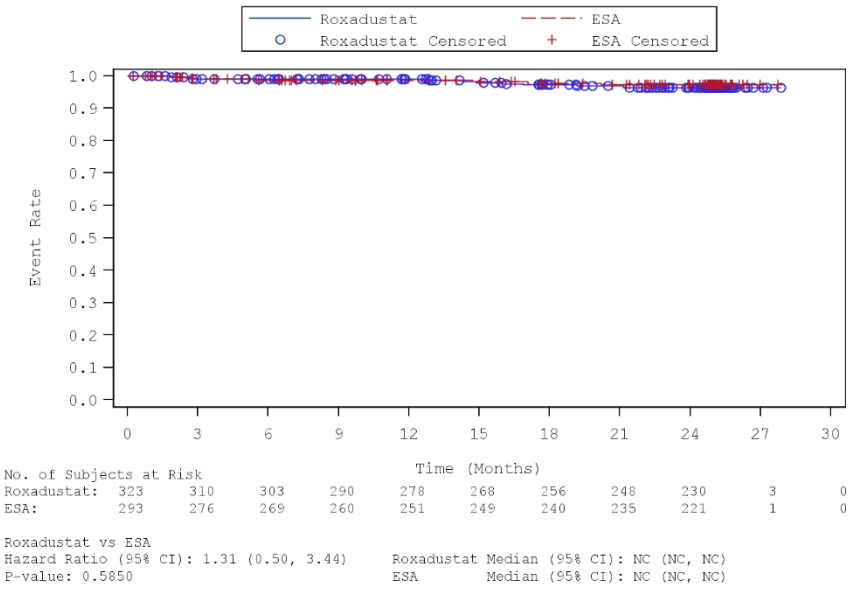


Abbildung Anhang 4G-360: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

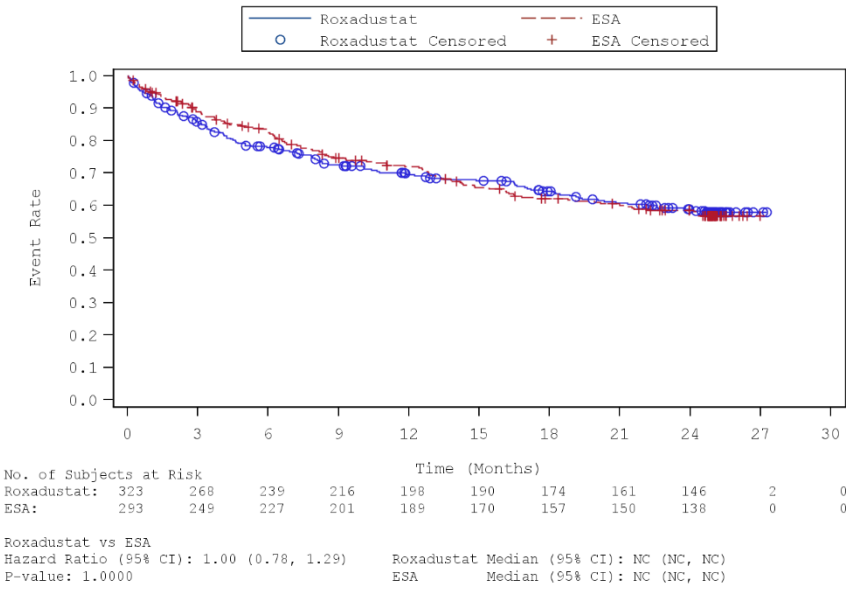


Abbildung Anhang 4G-361: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

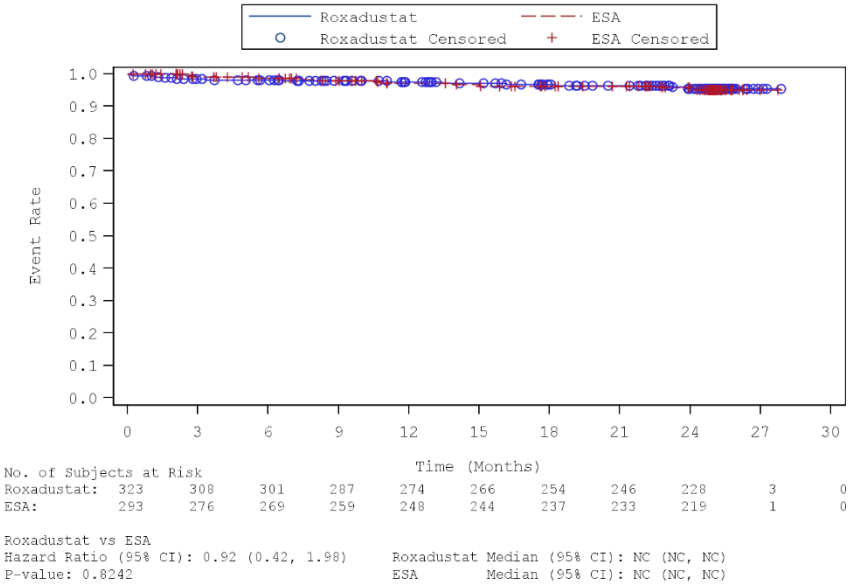


Abbildung Anhang 4G-362: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

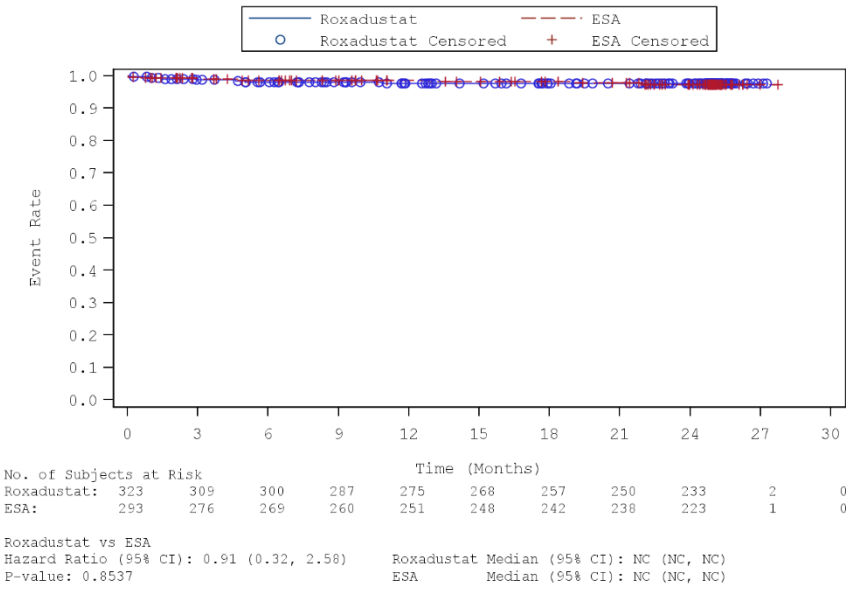


Abbildung Anhang 4G-363: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

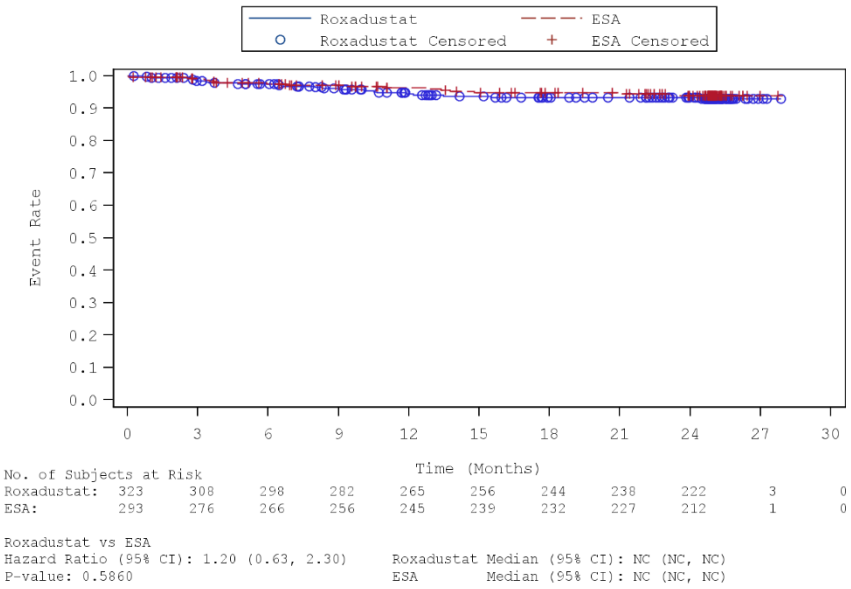


Abbildung Anhang 4G-364: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

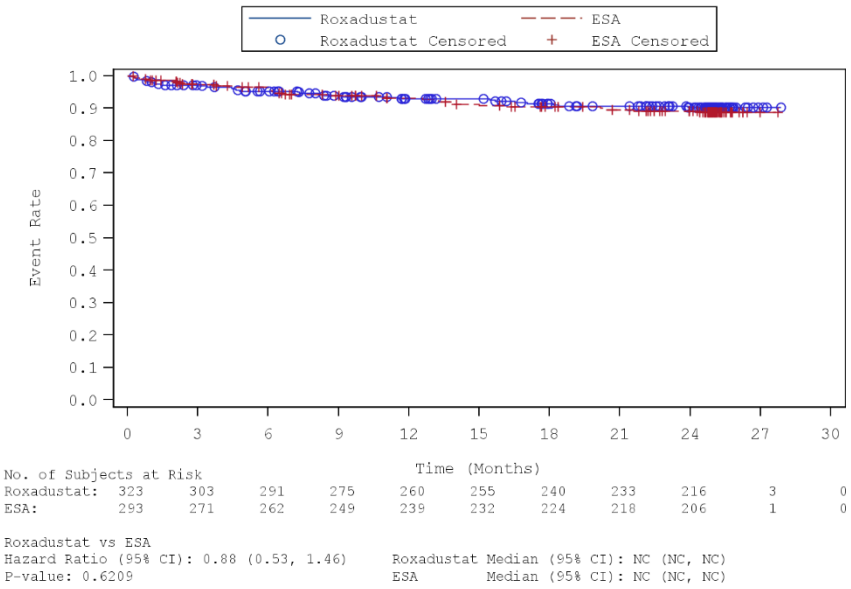


Abbildung Anhang 4G-365: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

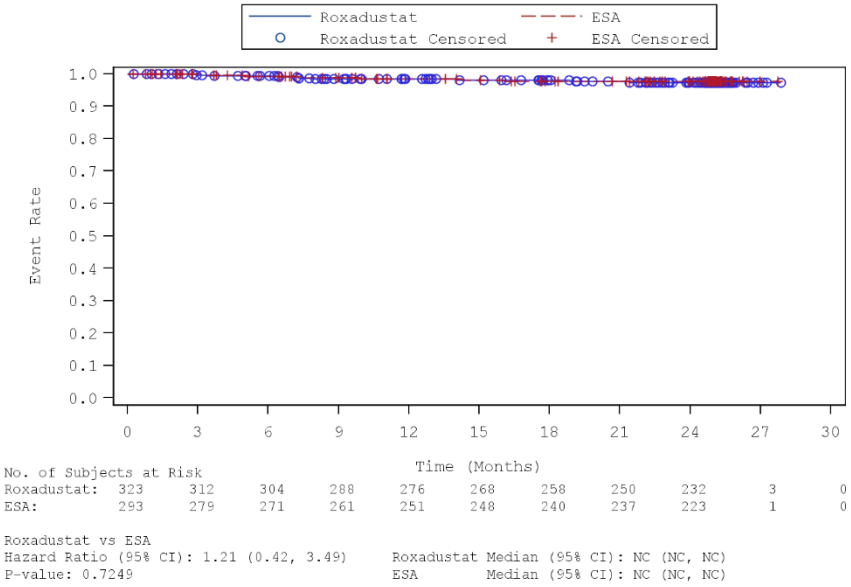


Abbildung Anhang 4G-366: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

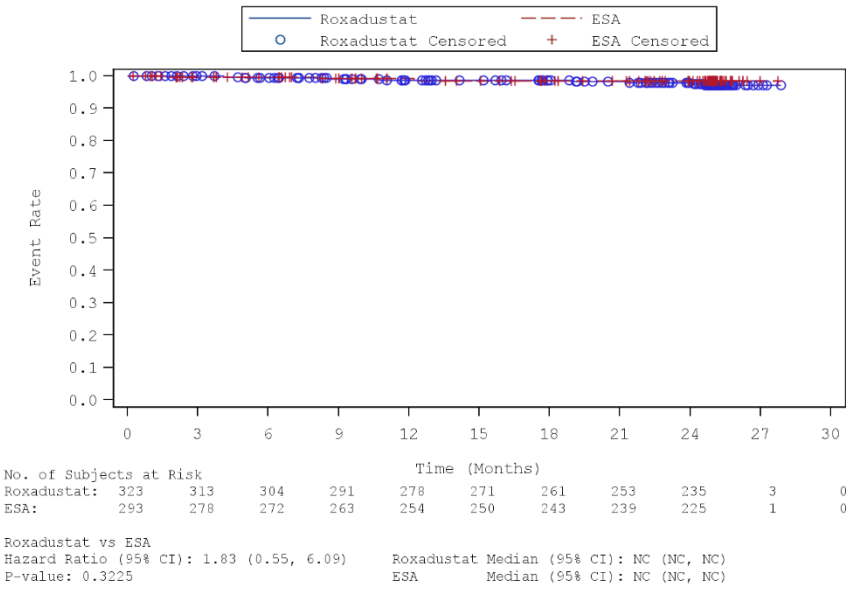


Abbildung Anhang 4G-367: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

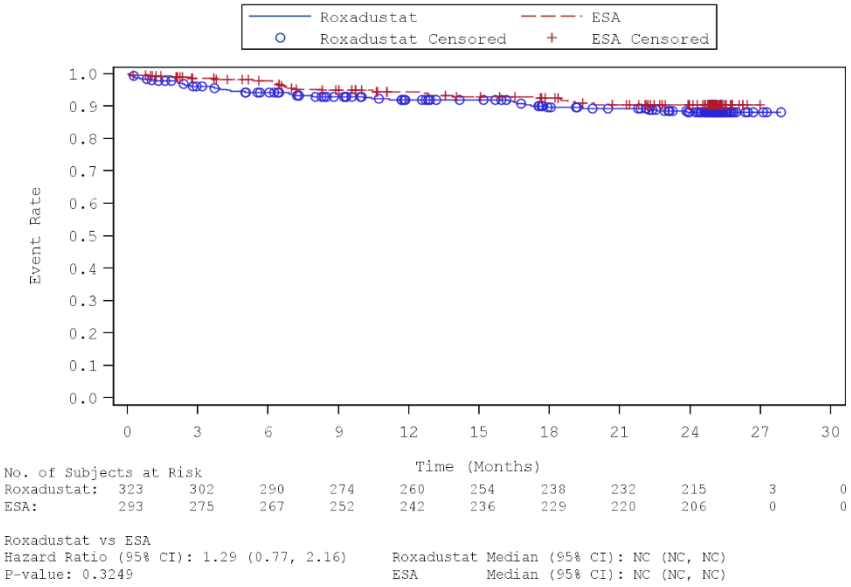


Abbildung Anhang 4G-368: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

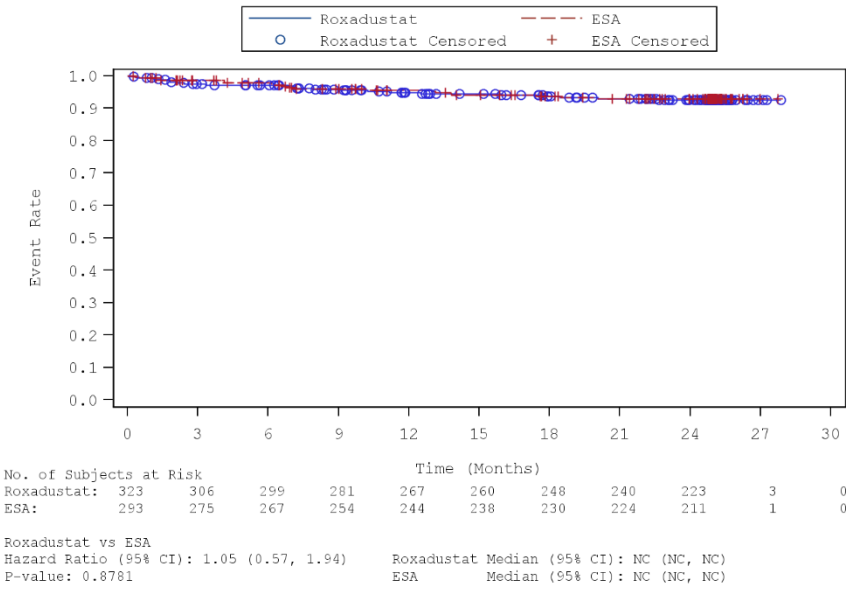


Abbildung Anhang 4G-369: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

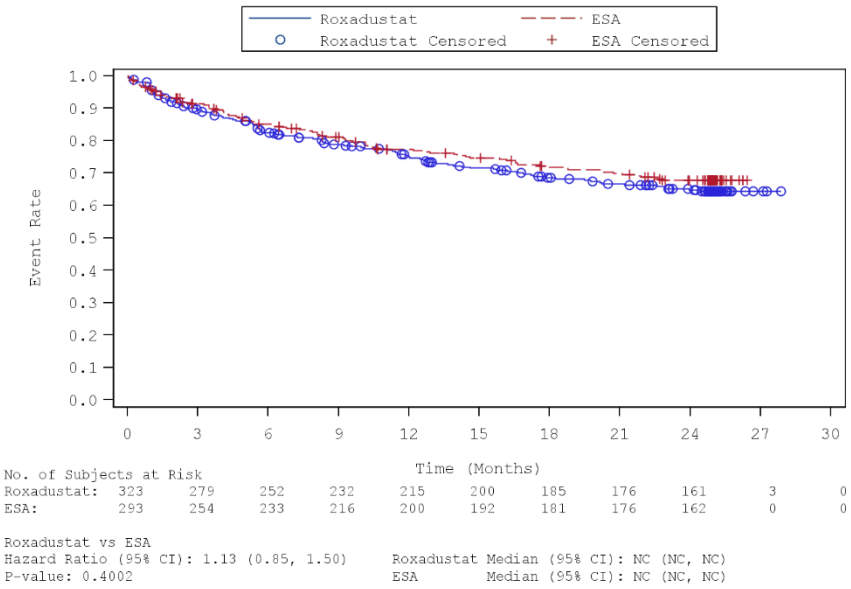


Abbildung Anhang 4G-370: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

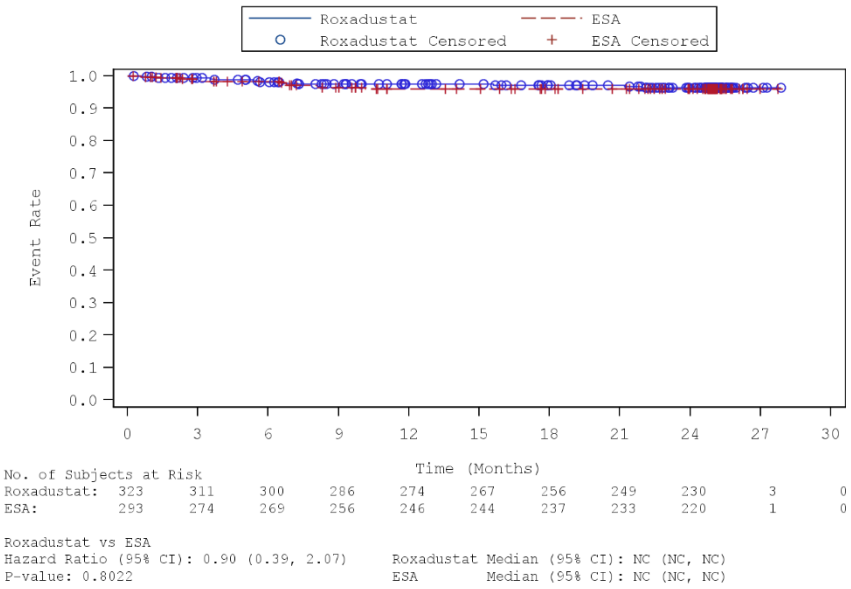


Abbildung Anhang 4G-371: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

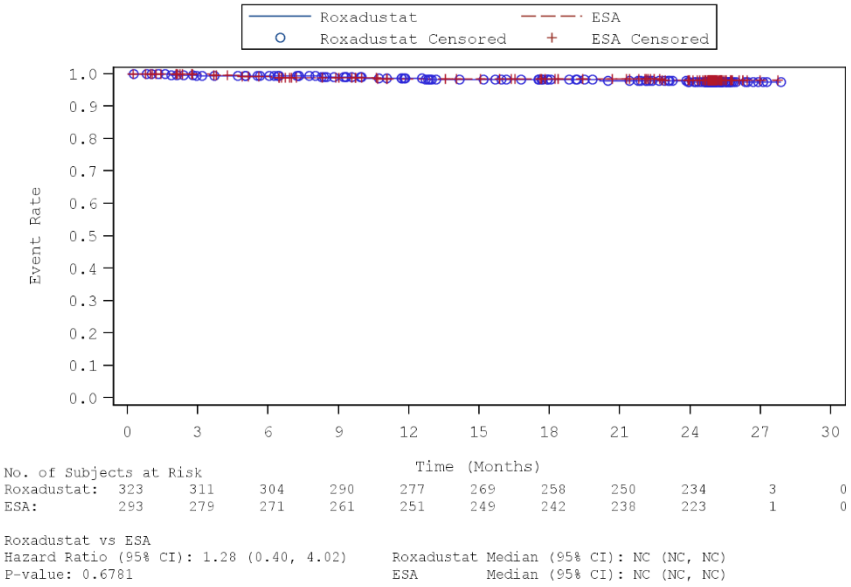


Abbildung Anhang 4G-372: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

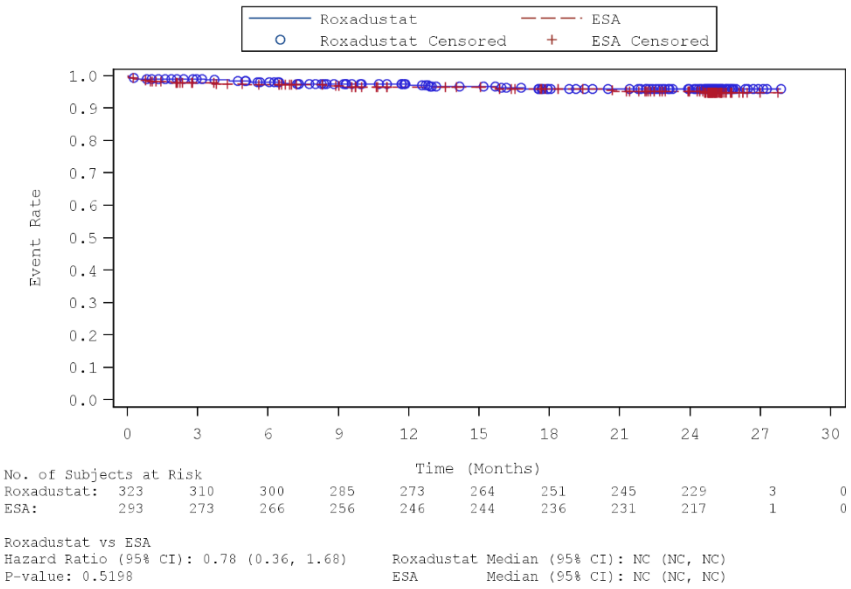


Abbildung Anhang 4G-373: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

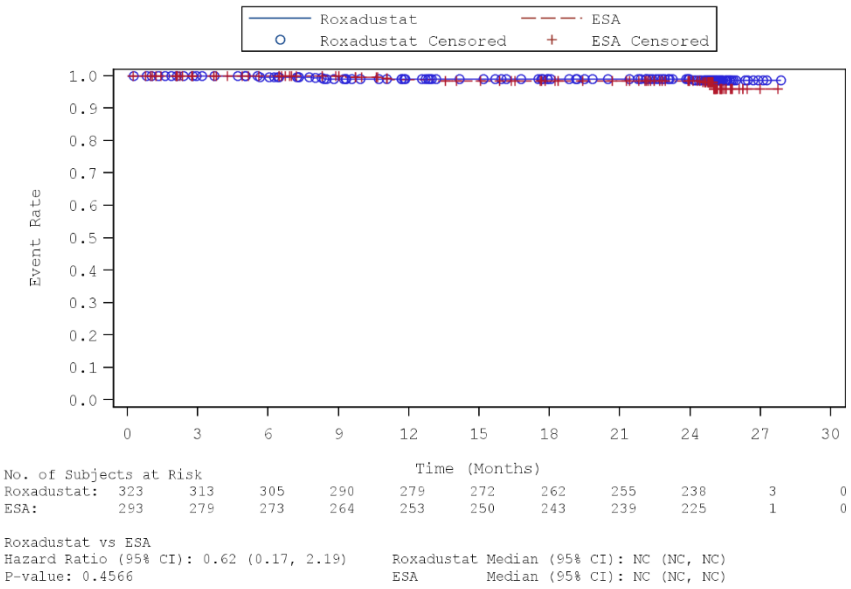


Abbildung Anhang 4G-374: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

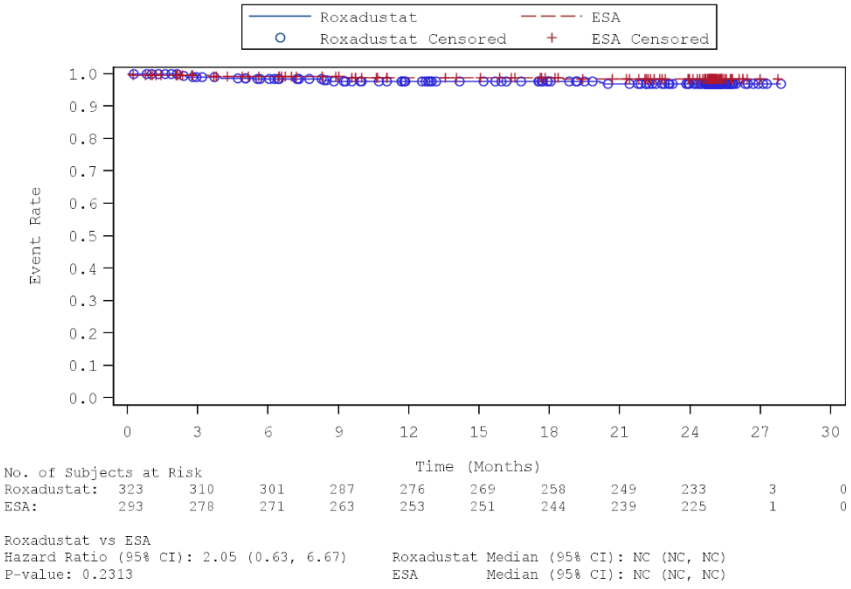


Abbildung Anhang 4G-375: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

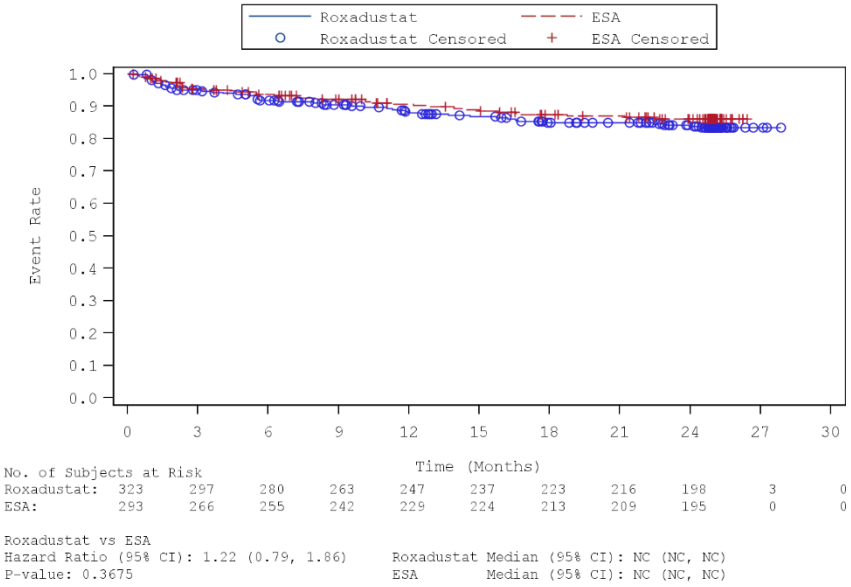


Abbildung Anhang 4G-376: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

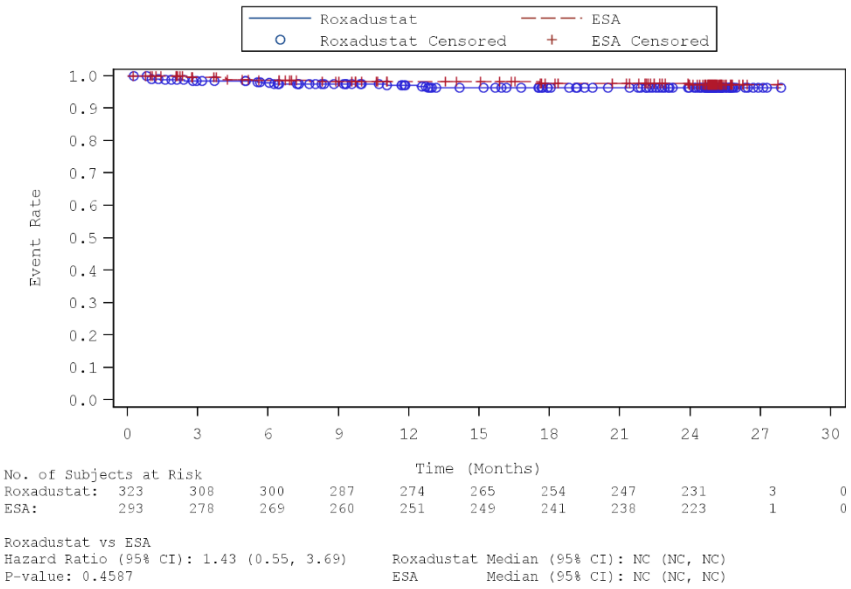


Abbildung Anhang 4G-377: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

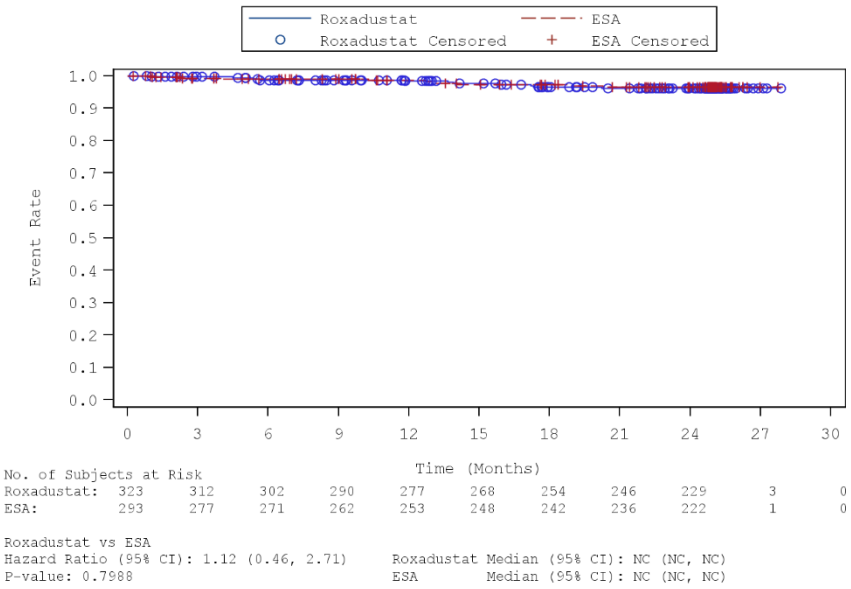


Abbildung Anhang 4G-378: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

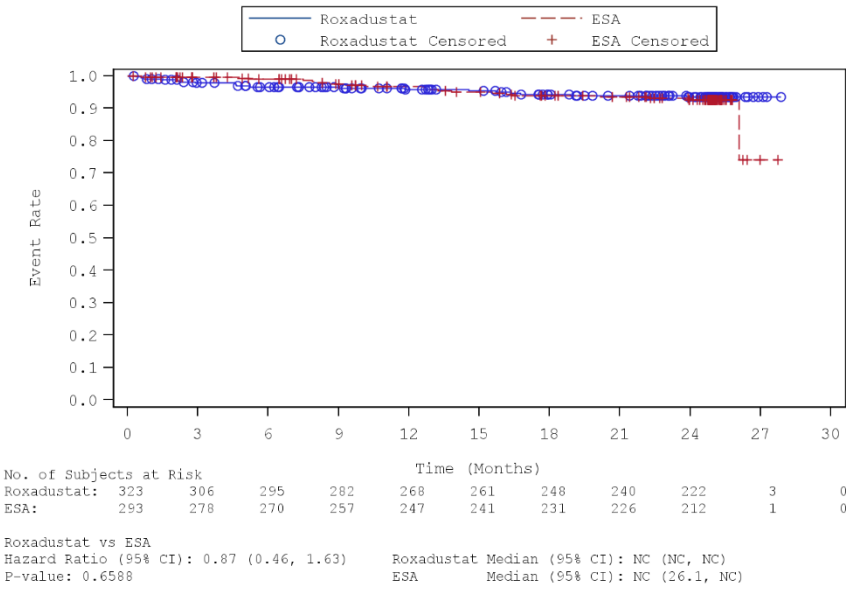


Abbildung Anhang 4G-379: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

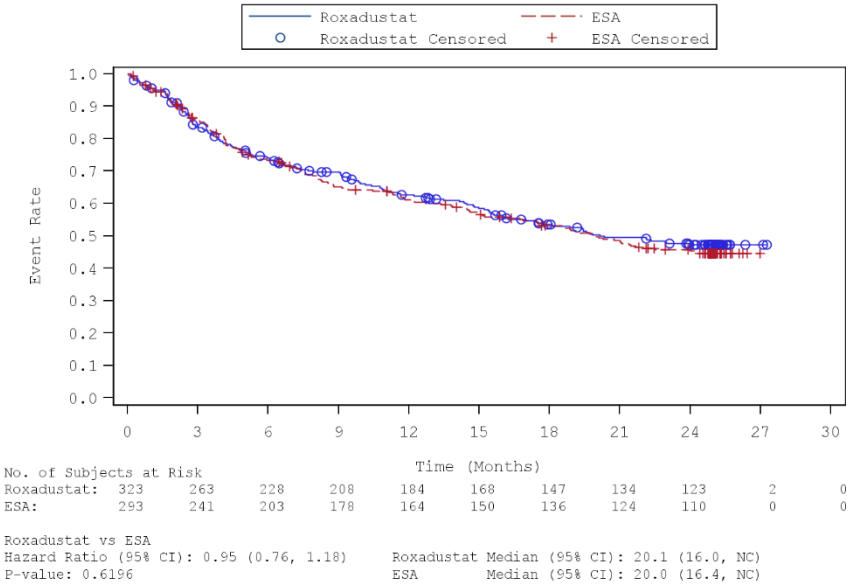


Abbildung Anhang 4G-380: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

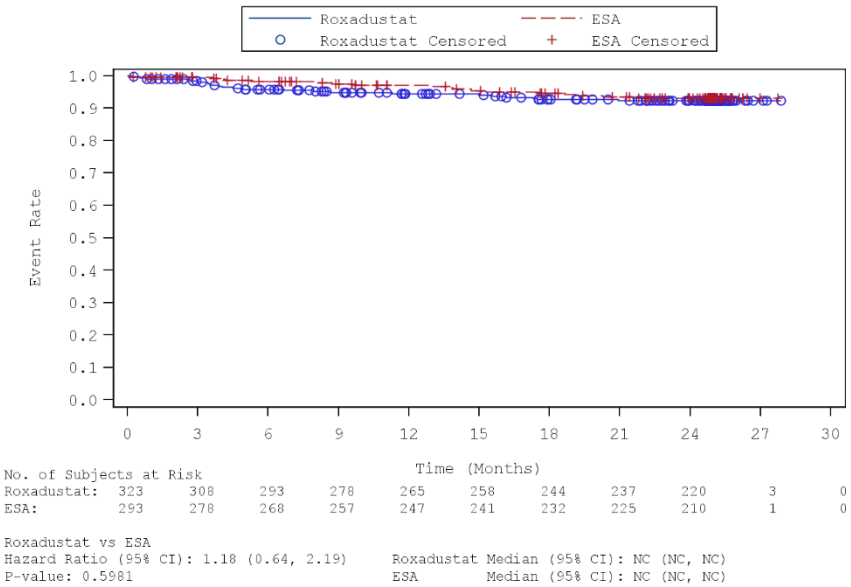


Abbildung Anhang 4G-381: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

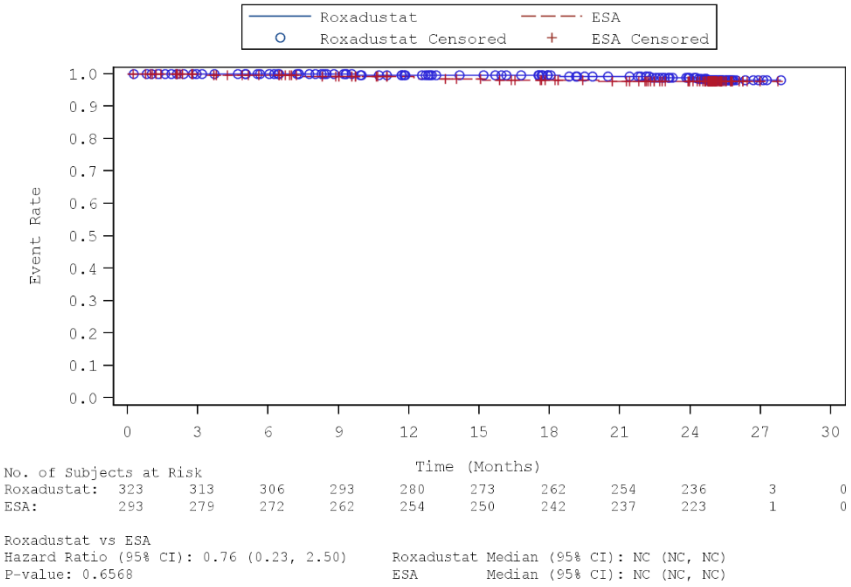


Abbildung Anhang 4G-382: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

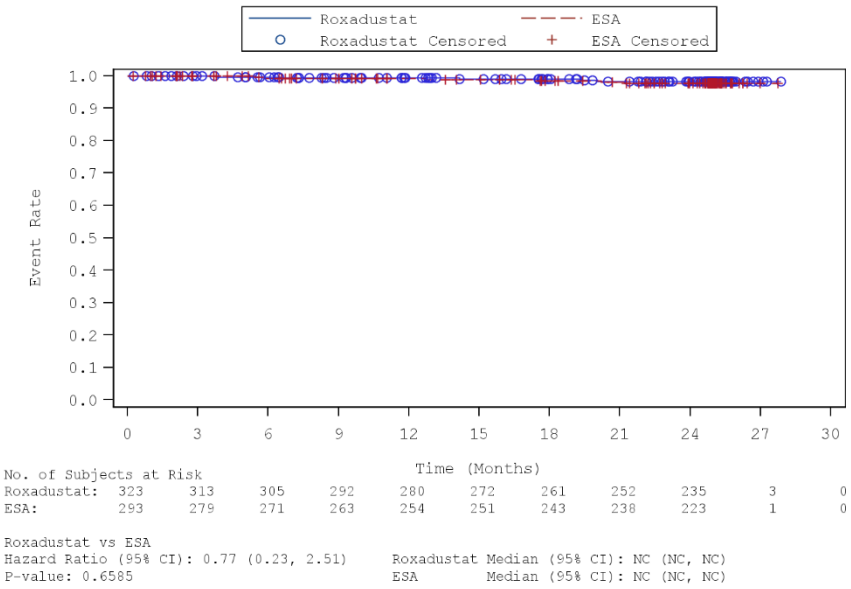


Abbildung Anhang 4G-383: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

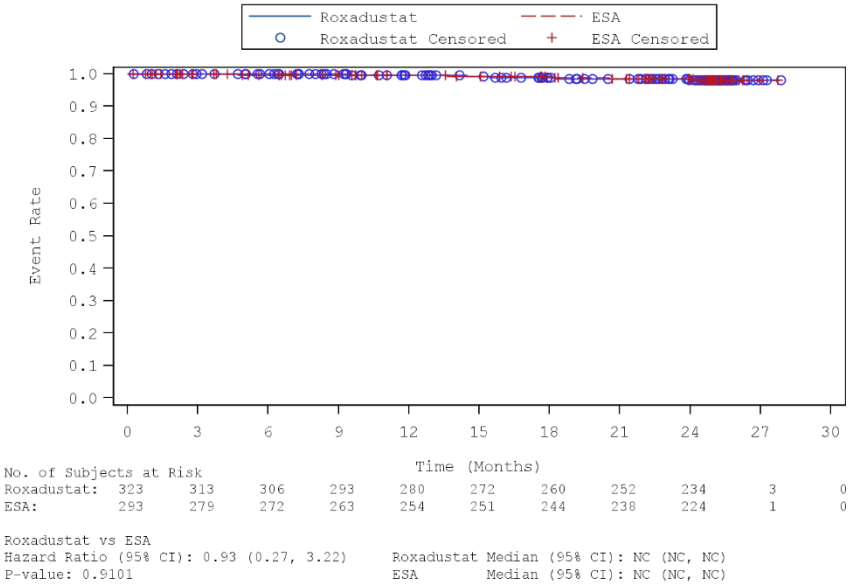


Abbildung Anhang 4G-384: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

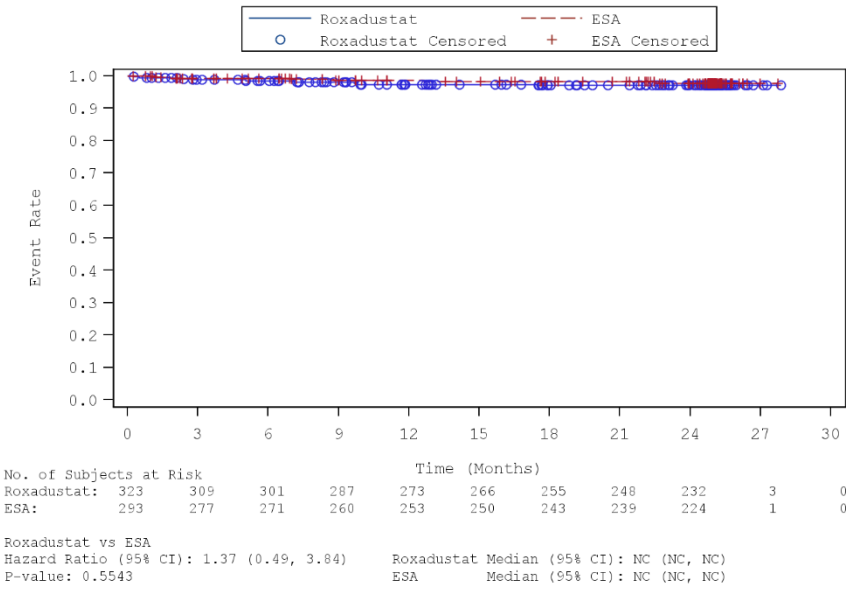


Abbildung Anhang 4G-385: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

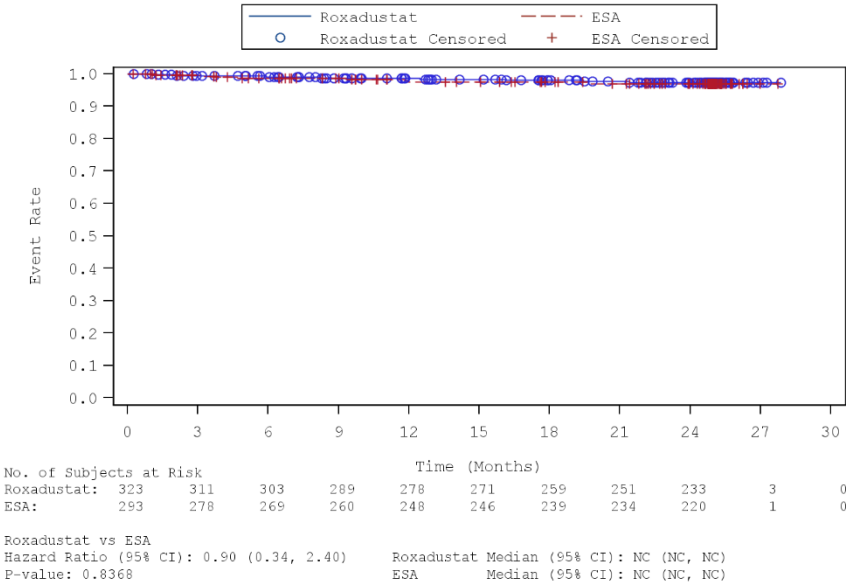


Abbildung Anhang 4G-386: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

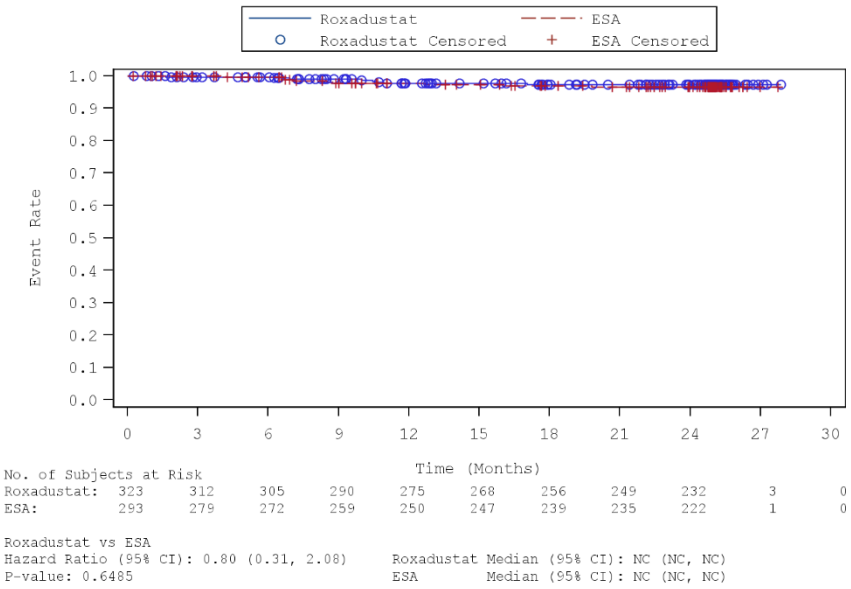


Abbildung Anhang 4G-387: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

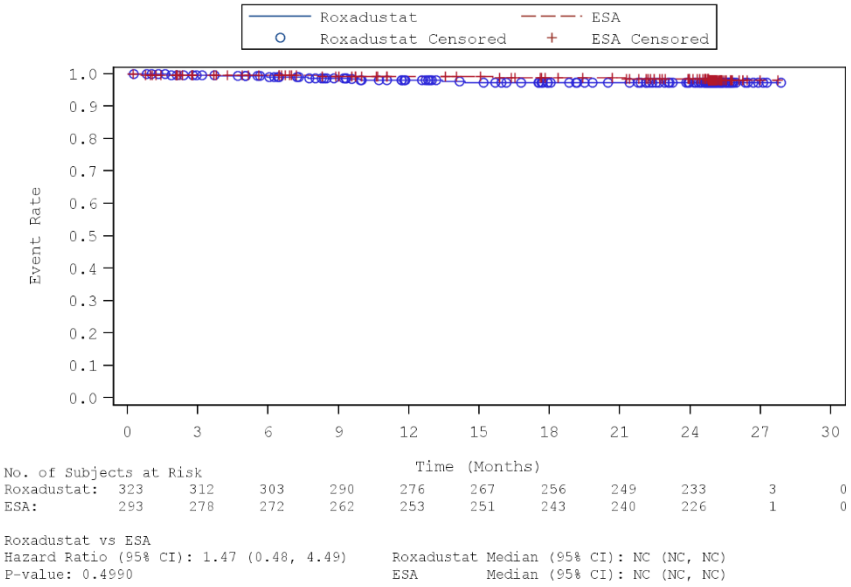


Abbildung Anhang 4G-388: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der unteren Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

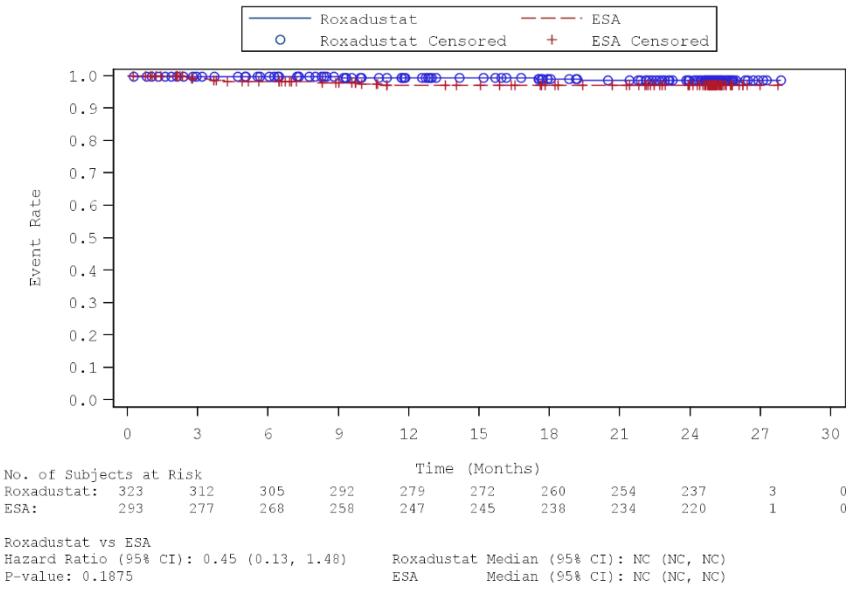


Abbildung Anhang 4G-389: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

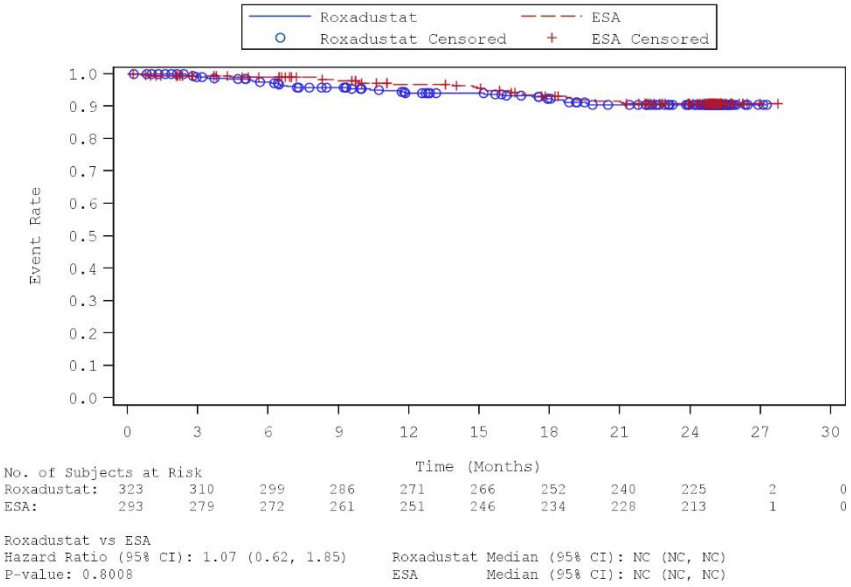


Abbildung Anhang 4G-390: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

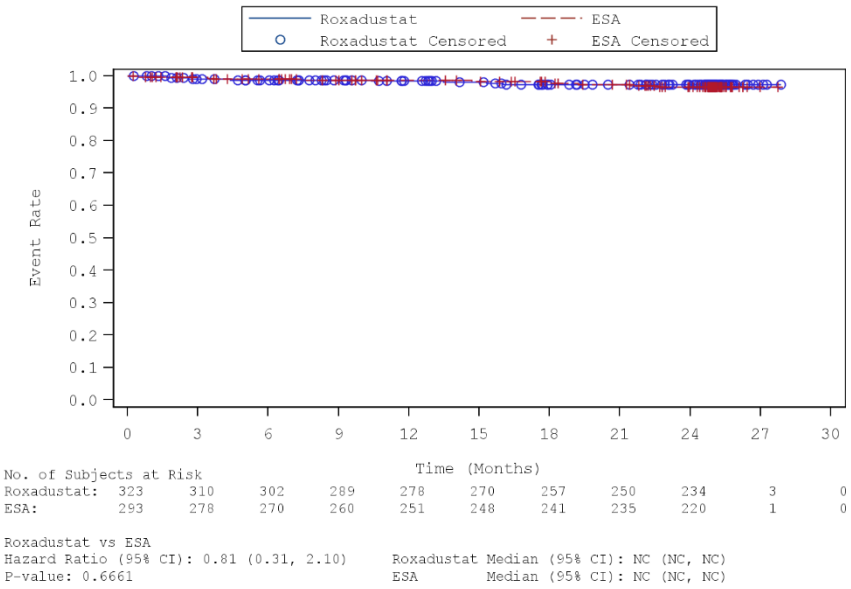


Abbildung Anhang 4G-391: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

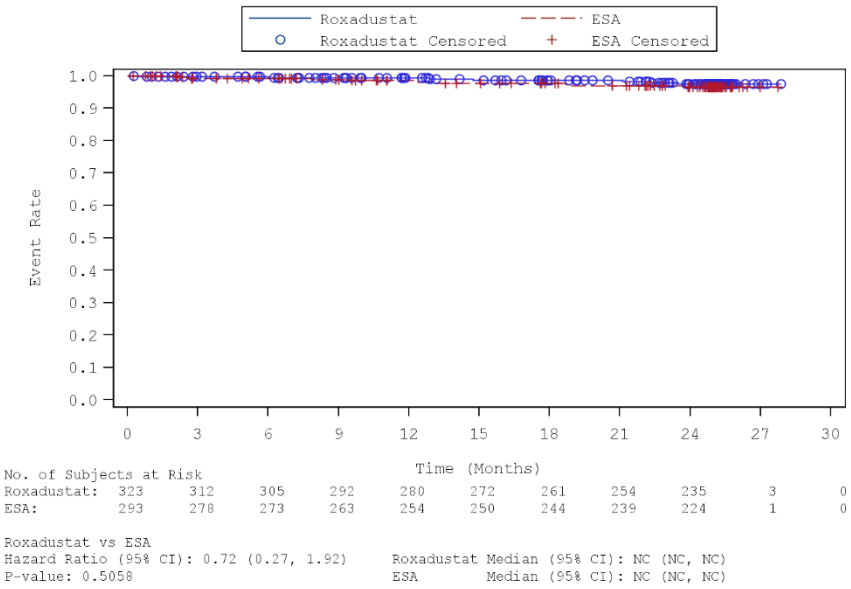


Abbildung Anhang 4G-392: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

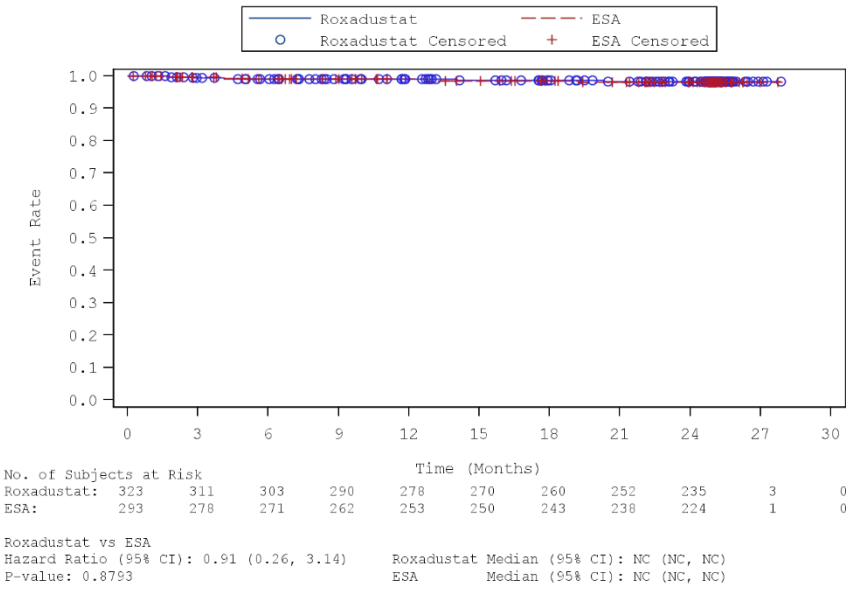


Abbildung Anhang 4G-393: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tracheobronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

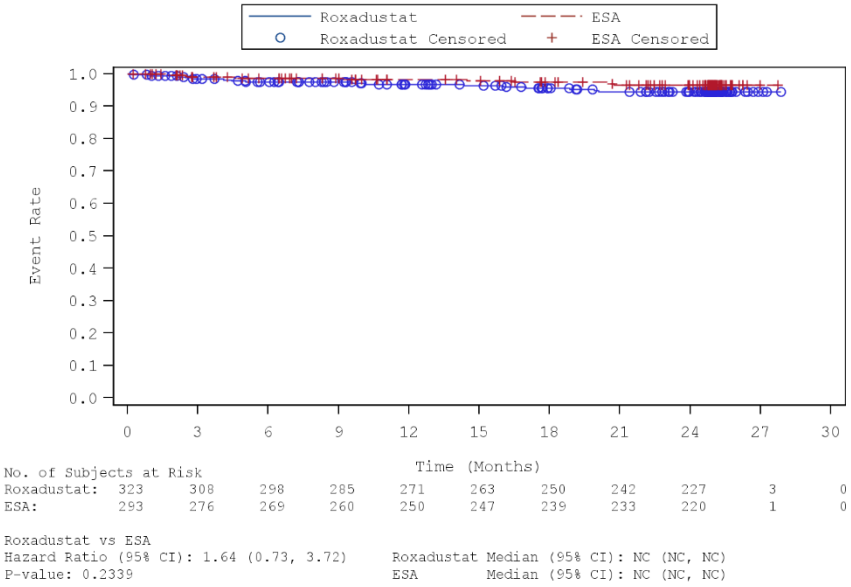


Abbildung Anhang 4G-394: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

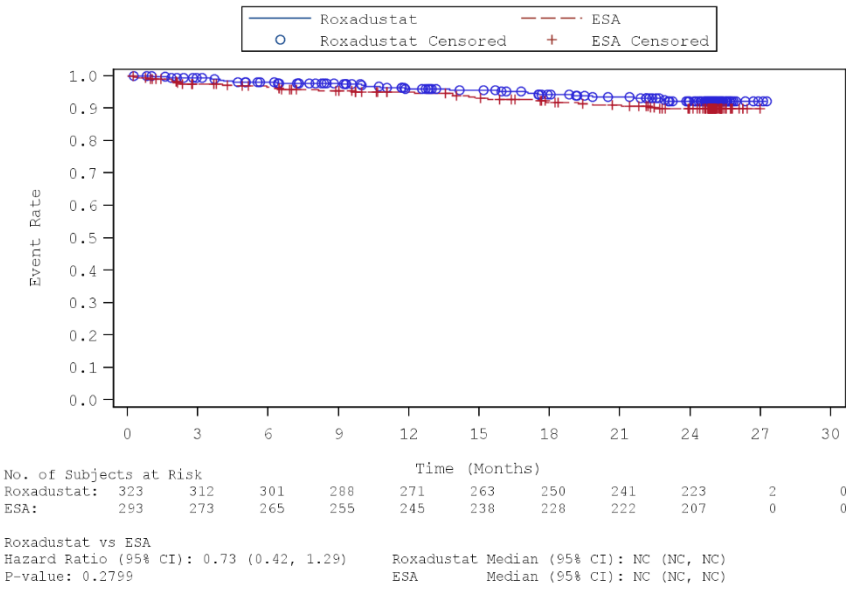


Abbildung Anhang 4G-395: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

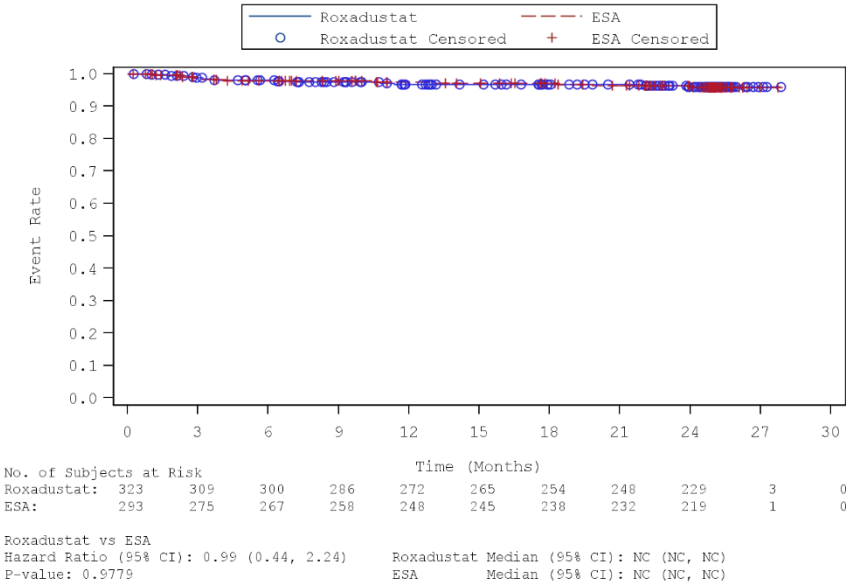


Abbildung Anhang 4G-396: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

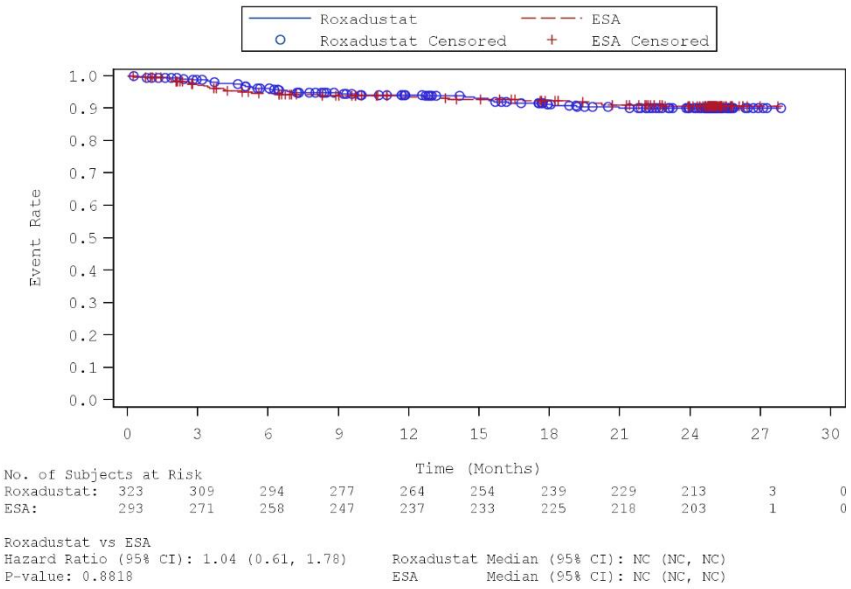


Abbildung Anhang 4G-397: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

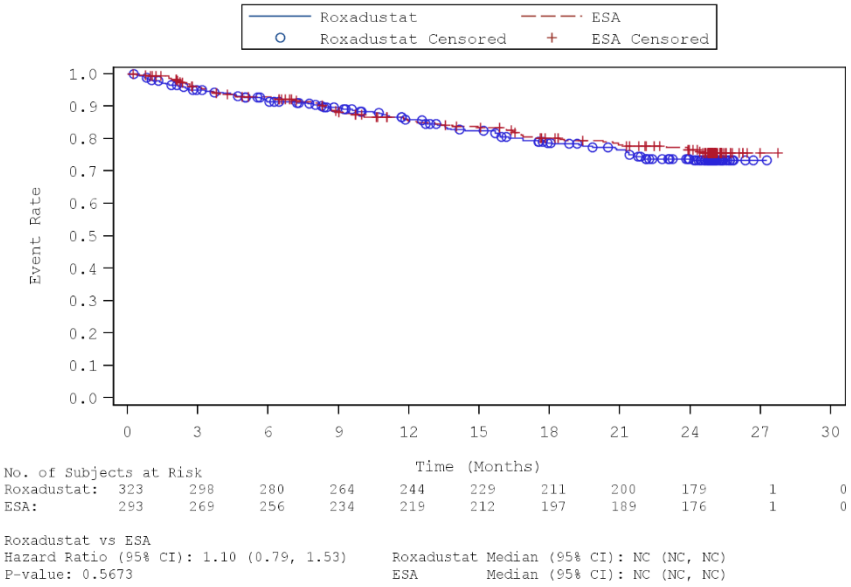


Abbildung Anhang 4G-398: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

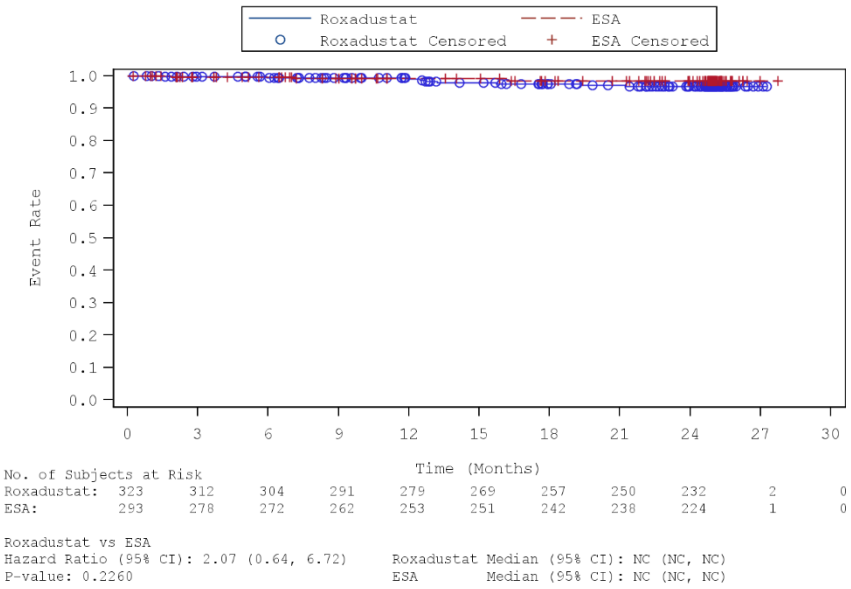


Abbildung Anhang 4G-399: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

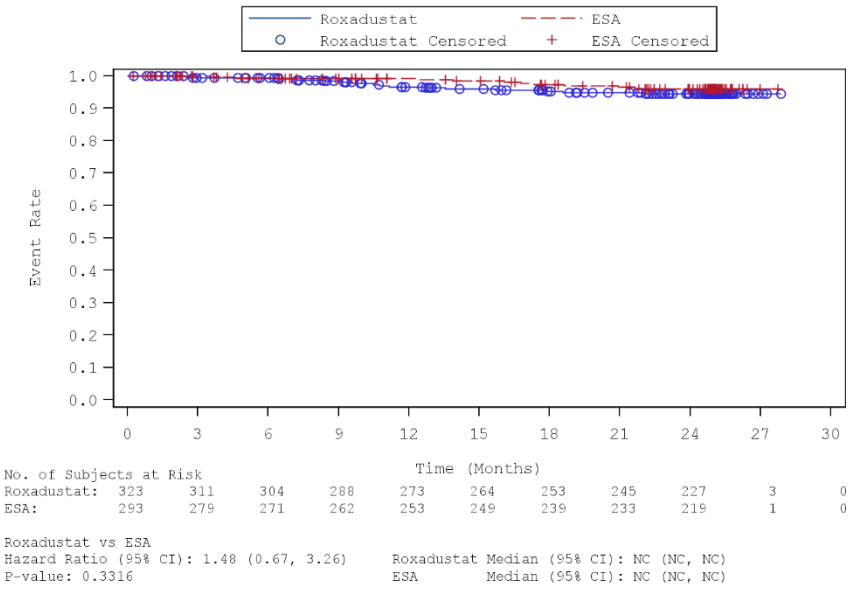


Abbildung Anhang 4G-400: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

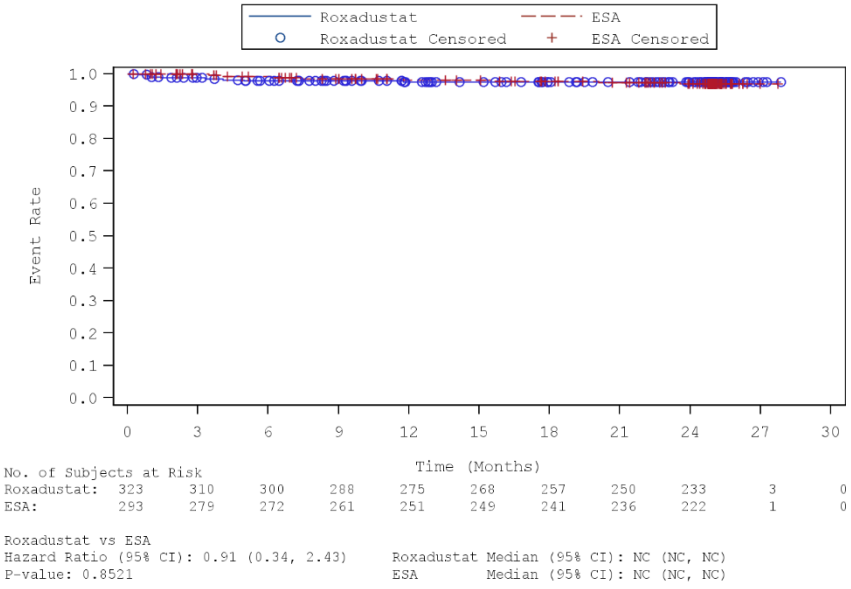


Abbildung Anhang 4G-401: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

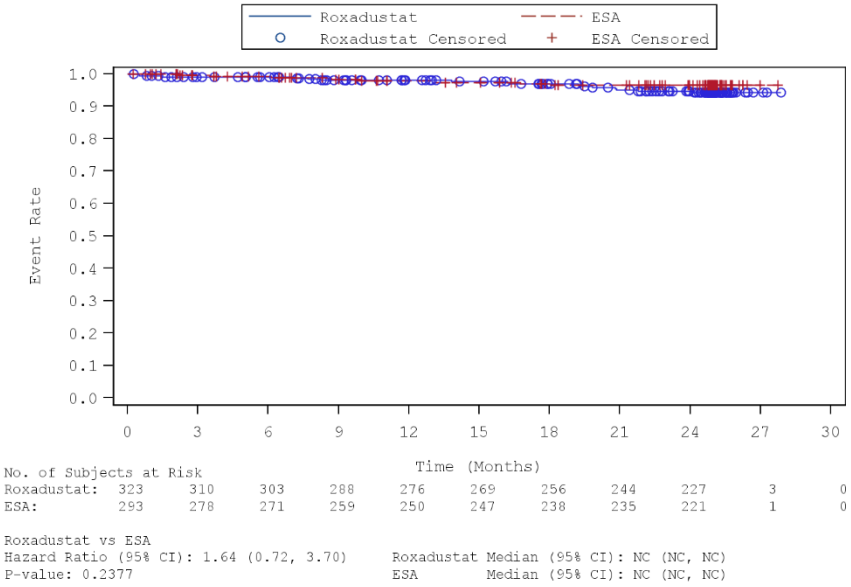


Abbildung Anhang 4G-402: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

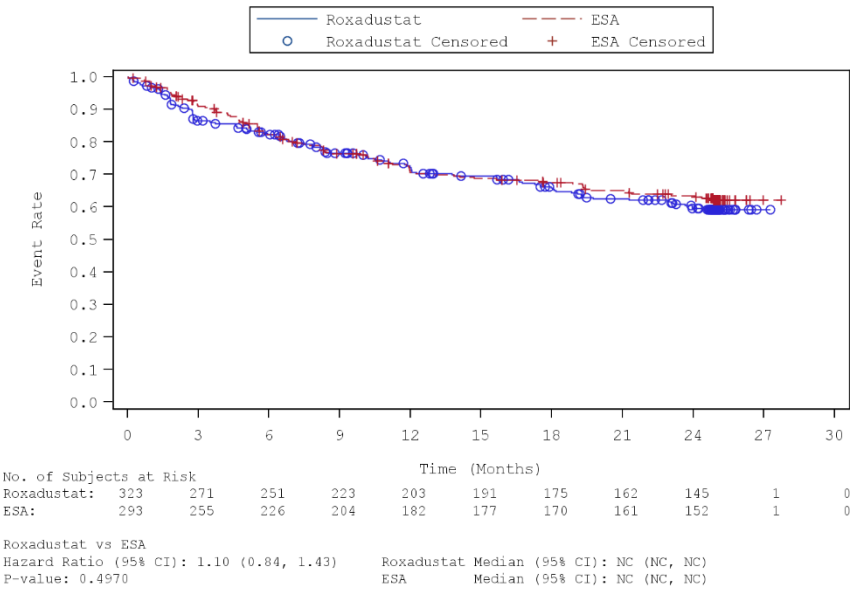


Abbildung Anhang 4G-403: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

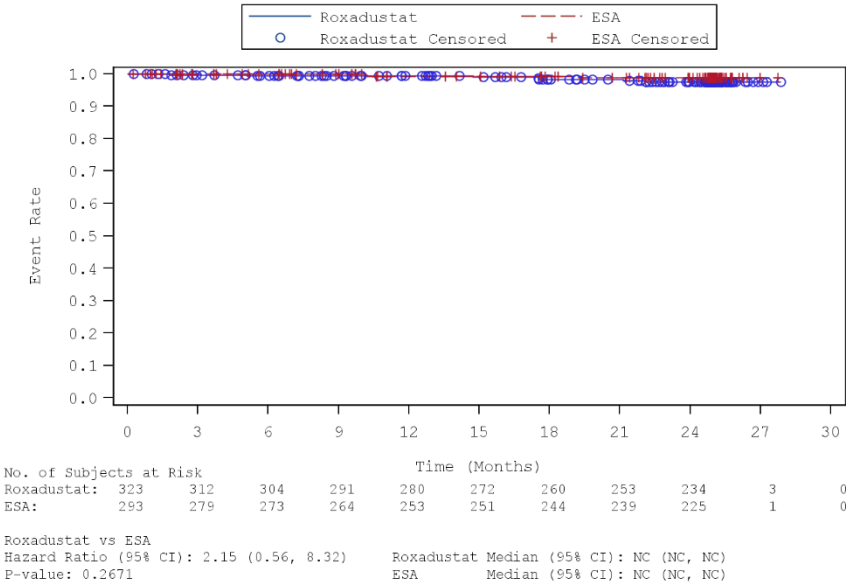


Abbildung Anhang 4G-404: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Eisen im Blut erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

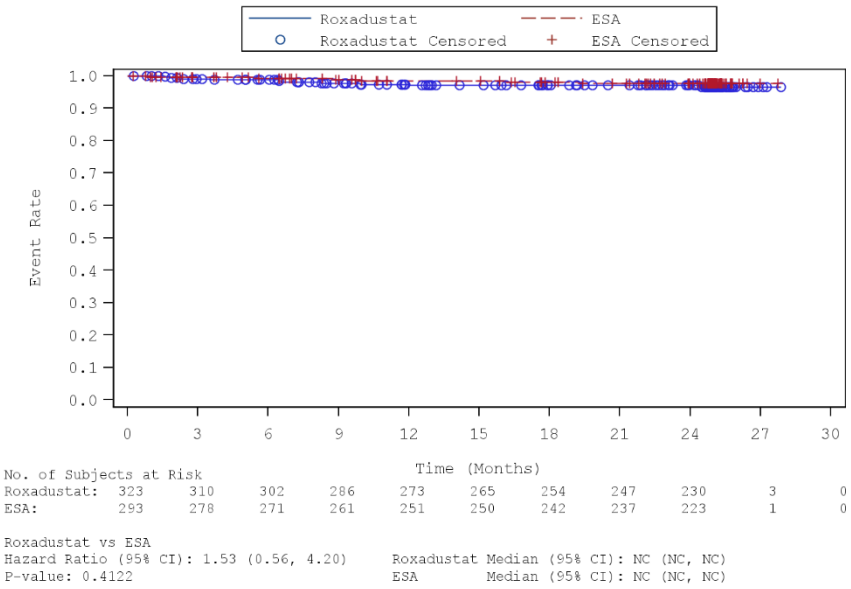


Abbildung Anhang 4G-405: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kalium im Blut erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

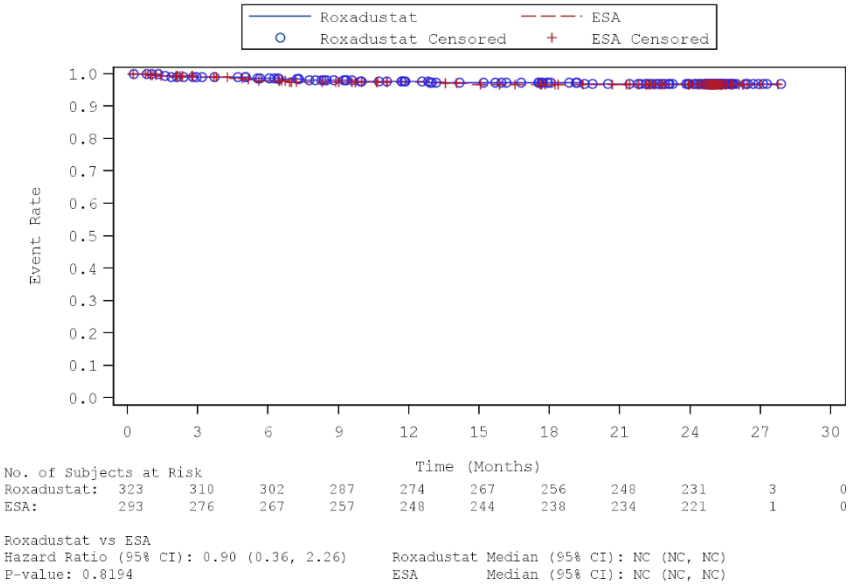


Abbildung Anhang 4G-406: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

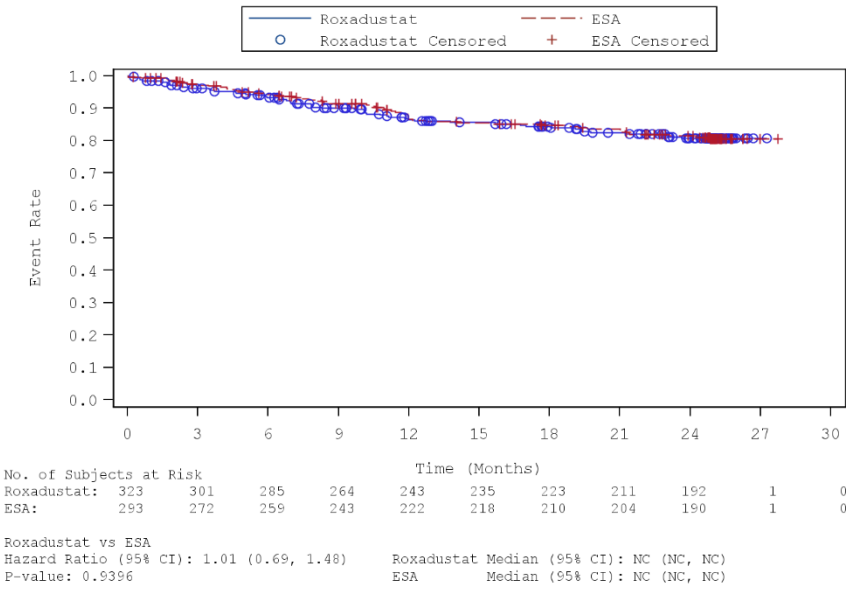


Abbildung Anhang 4G-407: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

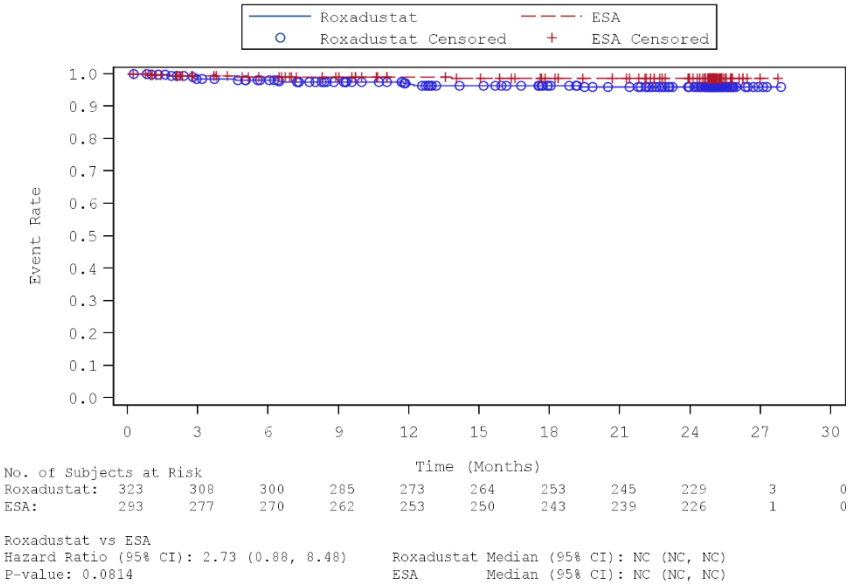


Abbildung Anhang 4G-408: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

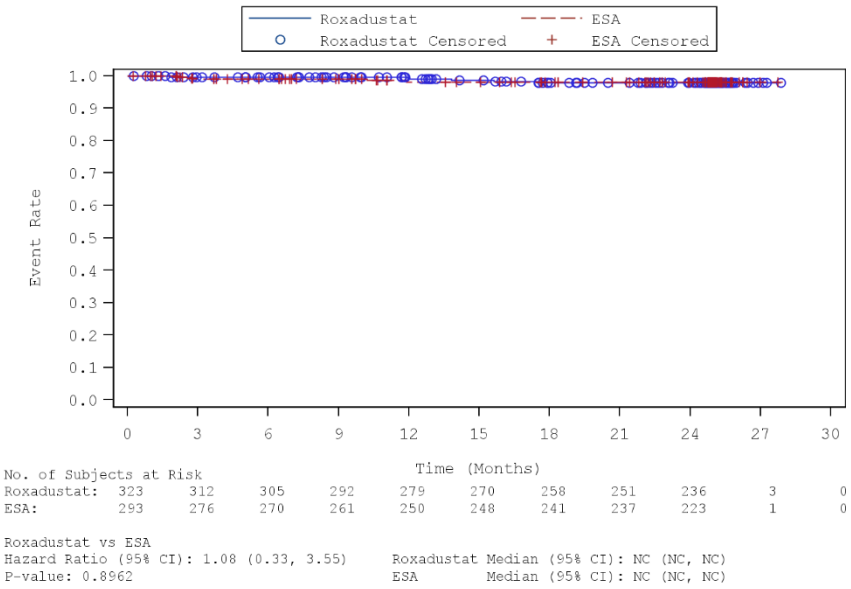


Abbildung Anhang 4G-409: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Ferritin im Serum erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

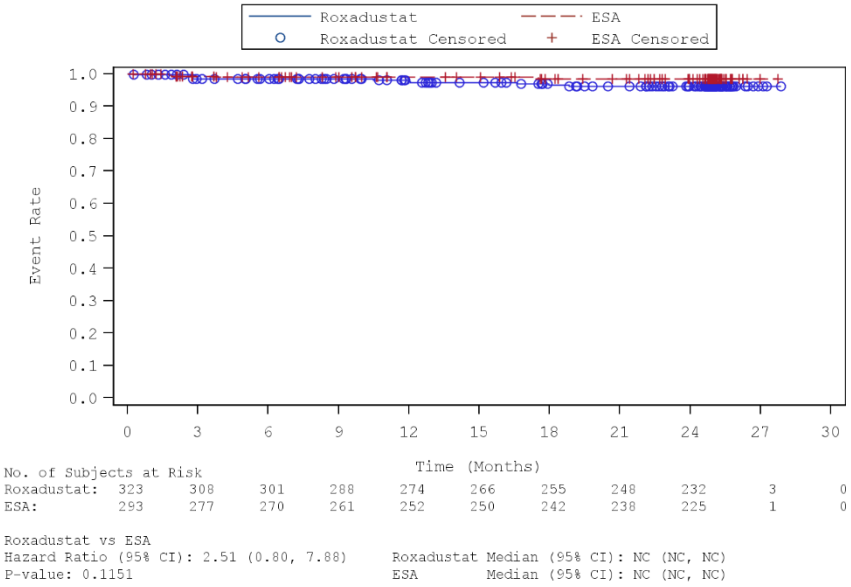


Abbildung Anhang 4G-410: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

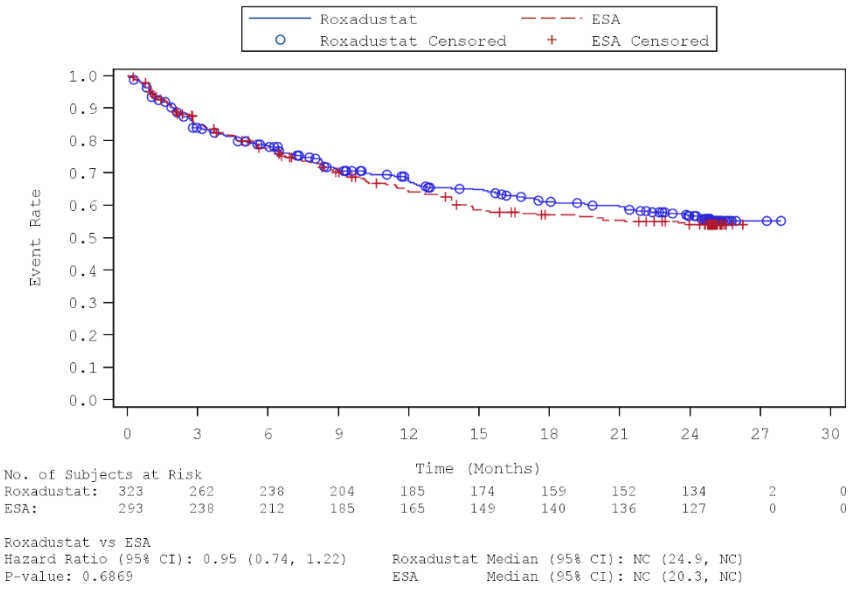


Abbildung Anhang 4G-411: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

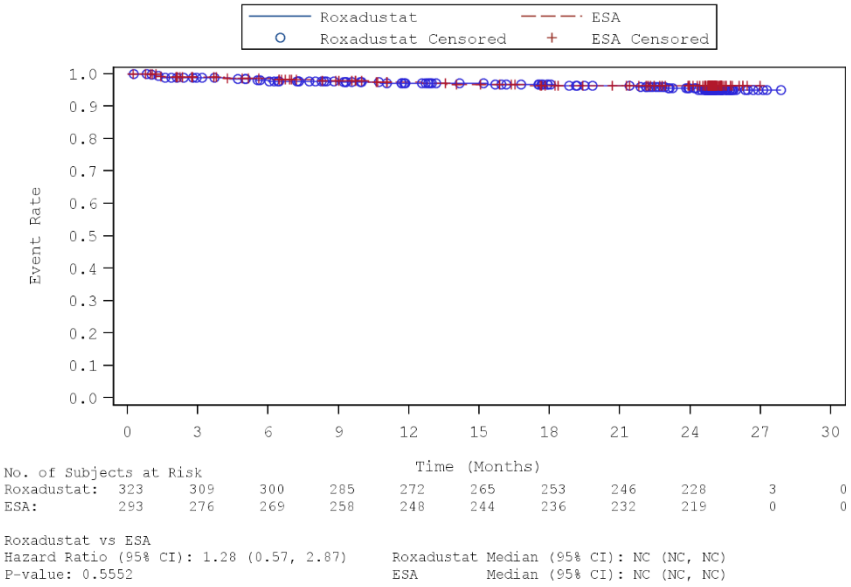


Abbildung Anhang 4G-412: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

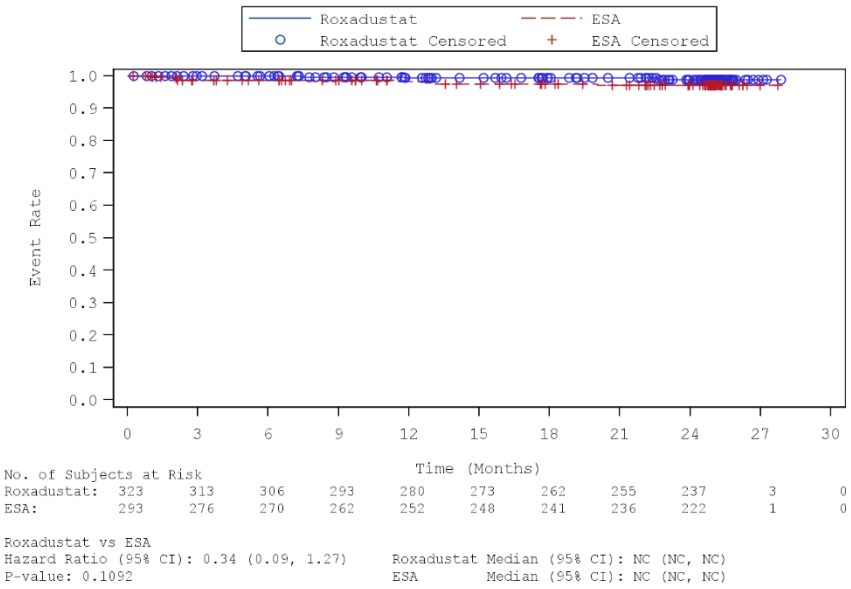


Abbildung Anhang 4G-413: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

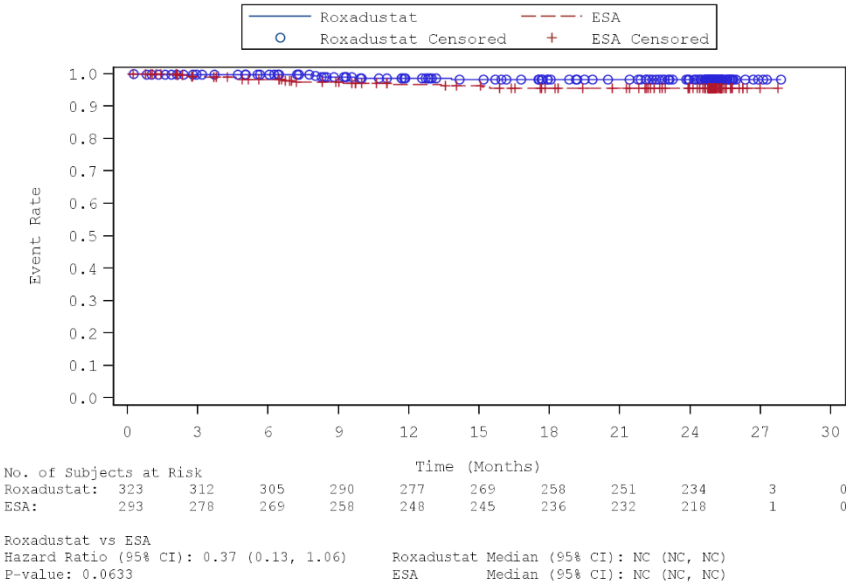


Abbildung Anhang 4G-414: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

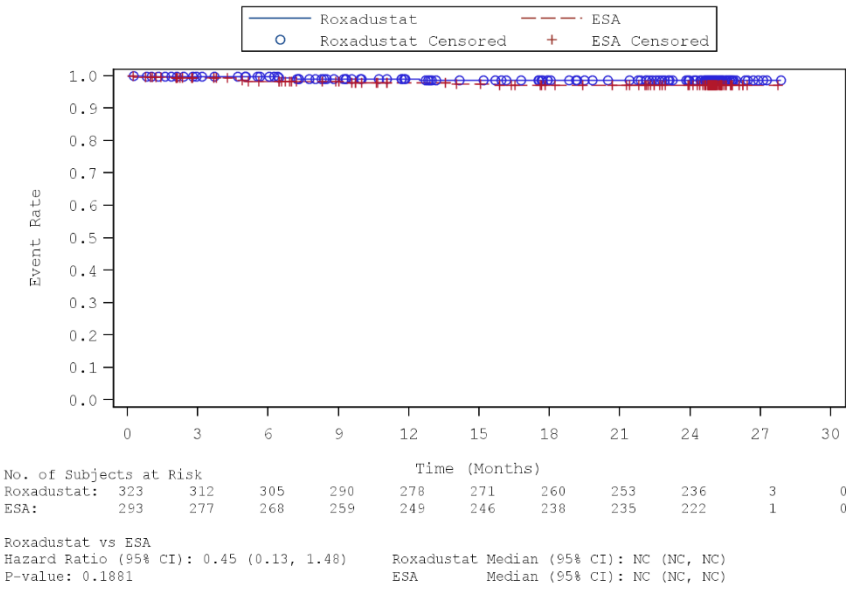


Abbildung Anhang 4G-415: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

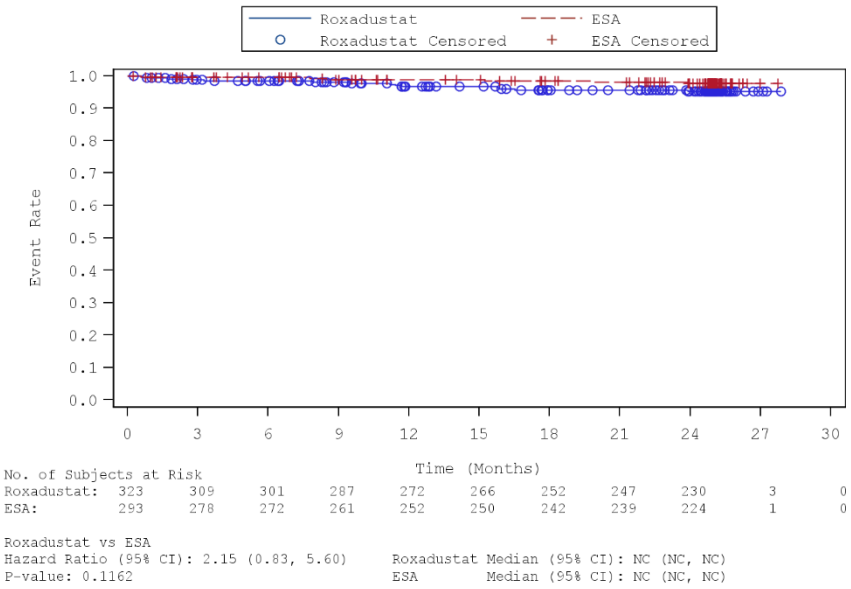


Abbildung Anhang 4G-416: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

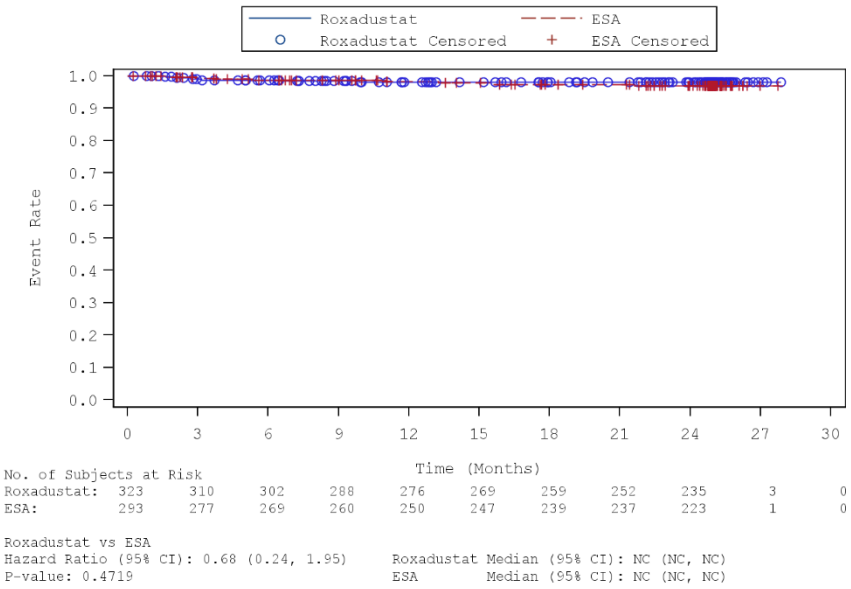


Abbildung Anhang 4G-417: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

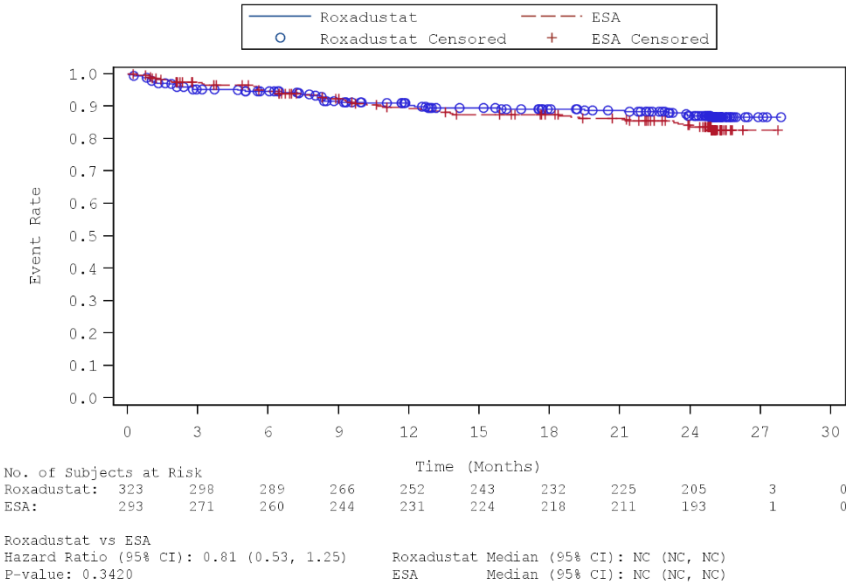


Abbildung Anhang 4G-418: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

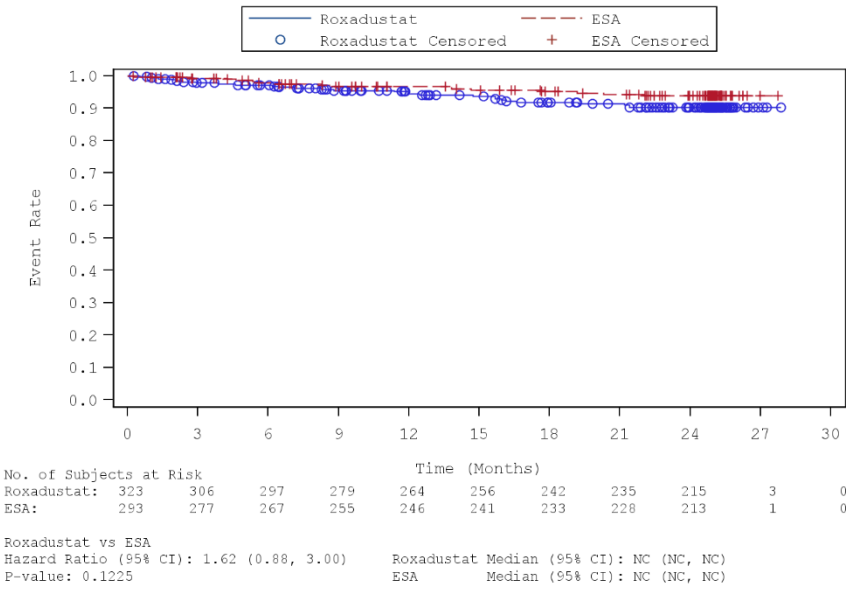


Abbildung Anhang 4G-419: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

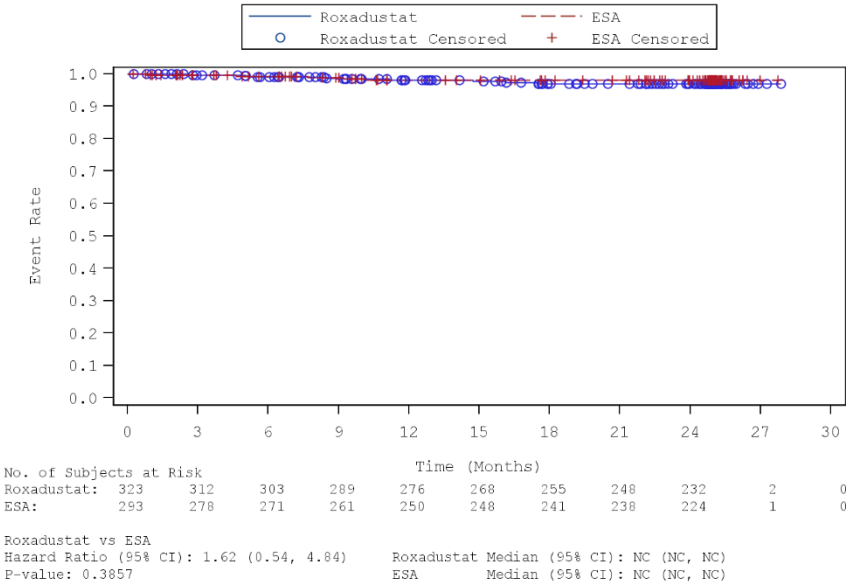


Abbildung Anhang 4G-420: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperurikämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

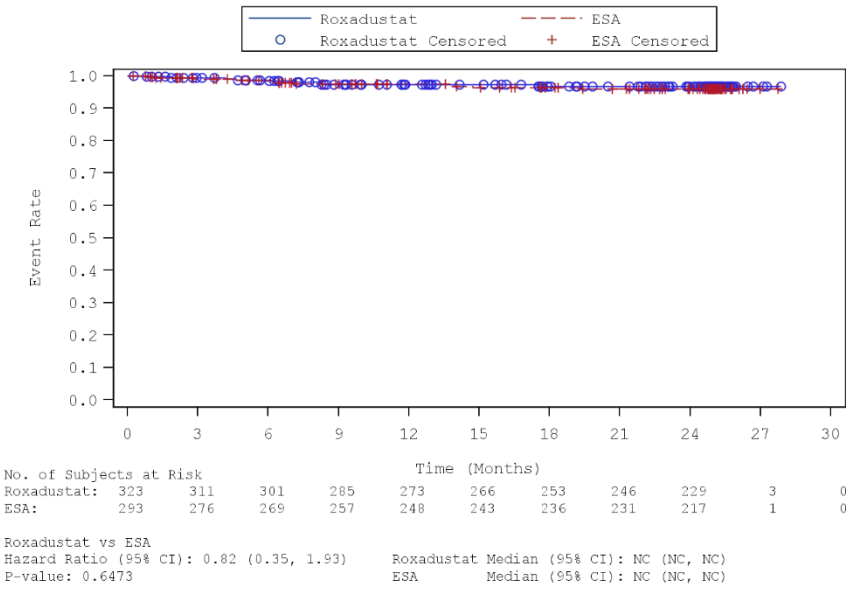


Abbildung Anhang 4G-421: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

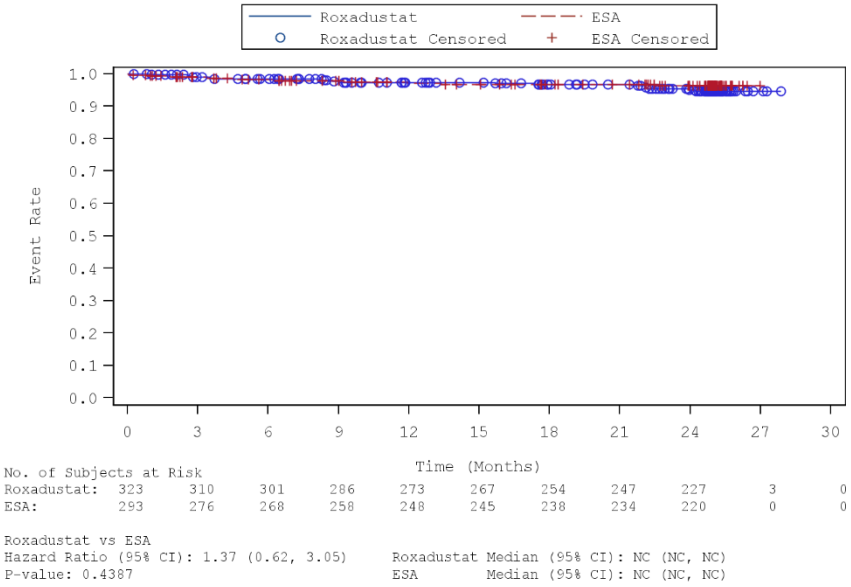


Abbildung Anhang 4G-422: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

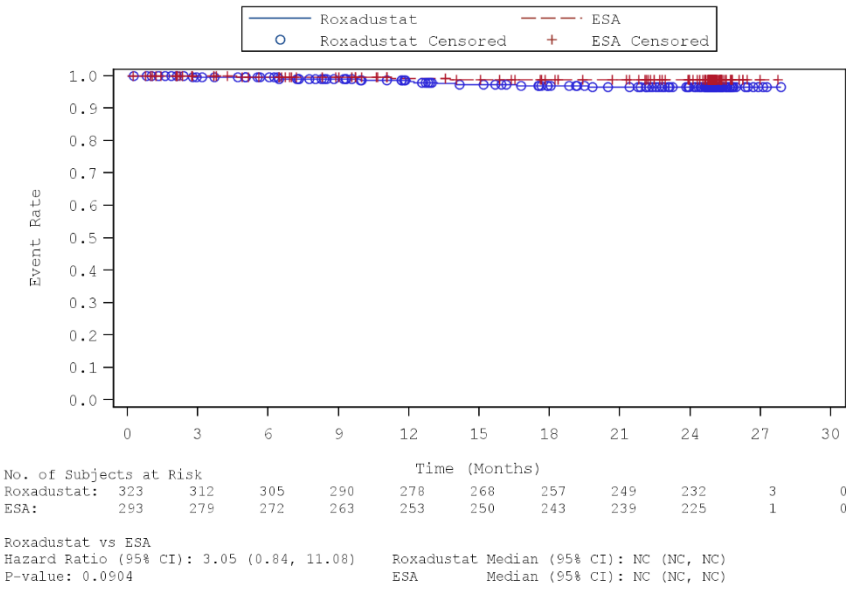


Abbildung Anhang 4G-423: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

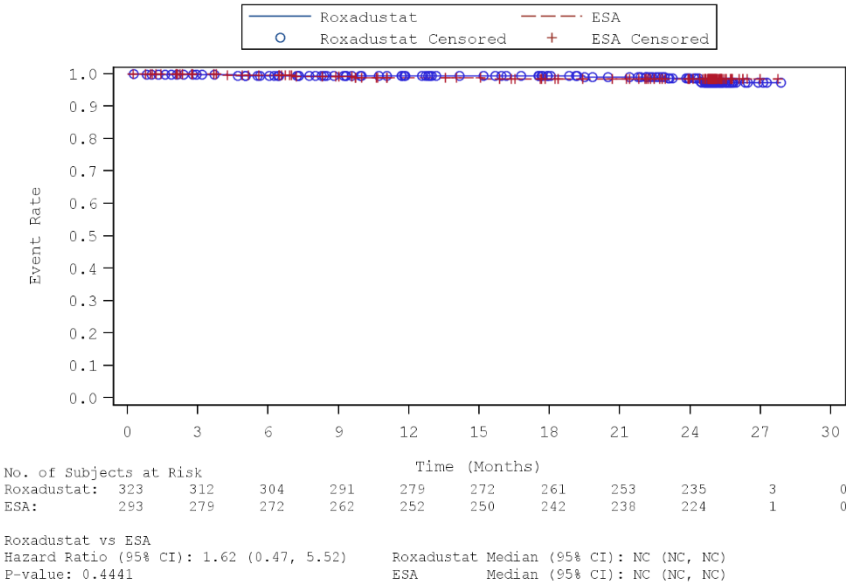


Abbildung Anhang 4G-424: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyponatriämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

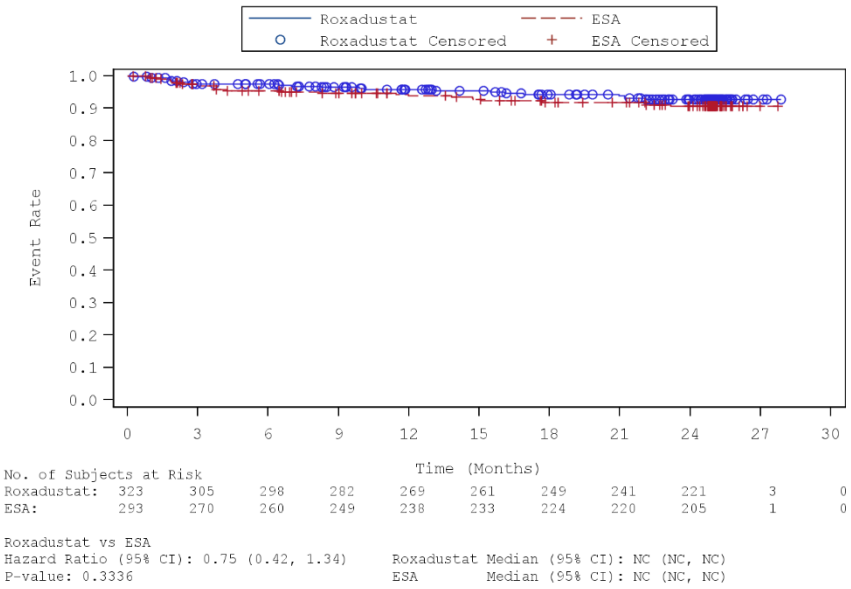


Abbildung Anhang 4G-425: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

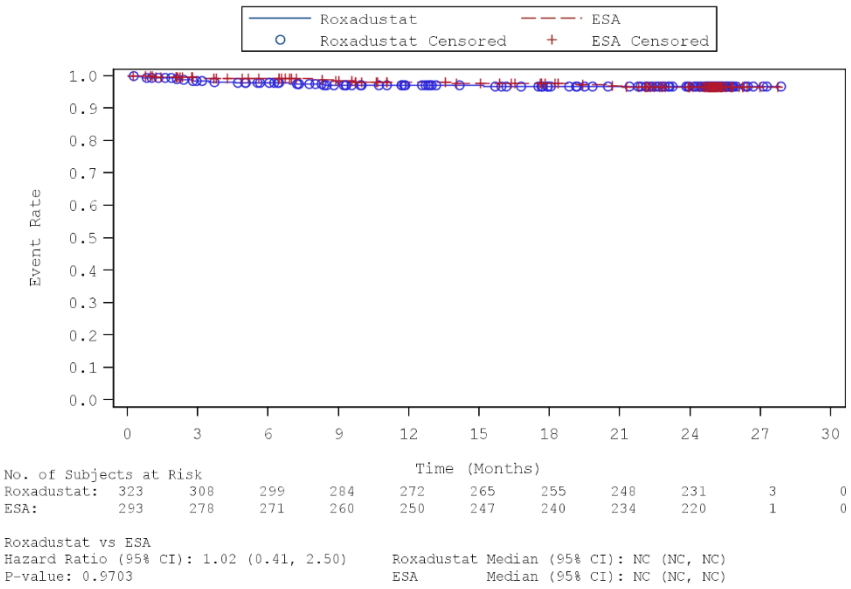


Abbildung Anhang 4G-426: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Metabolische Azidose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

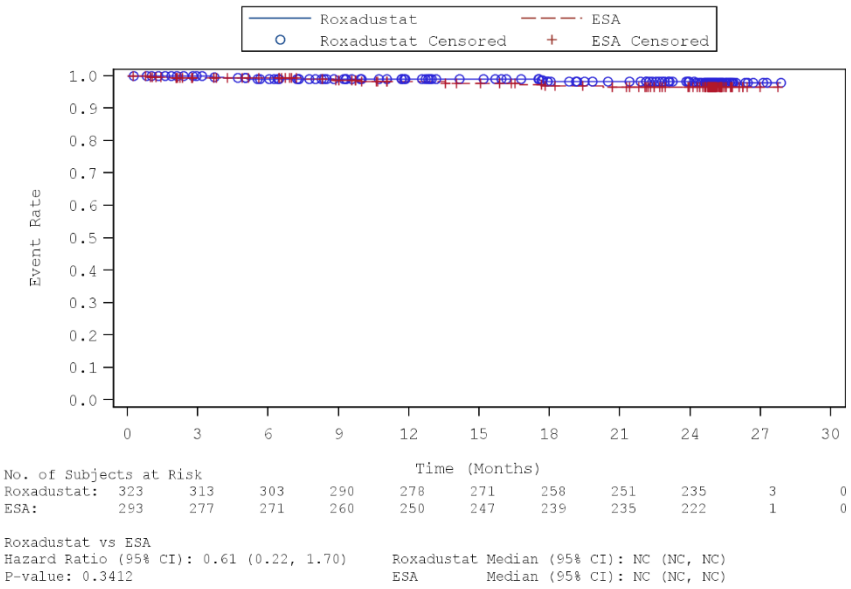


Abbildung Anhang 4G-427: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

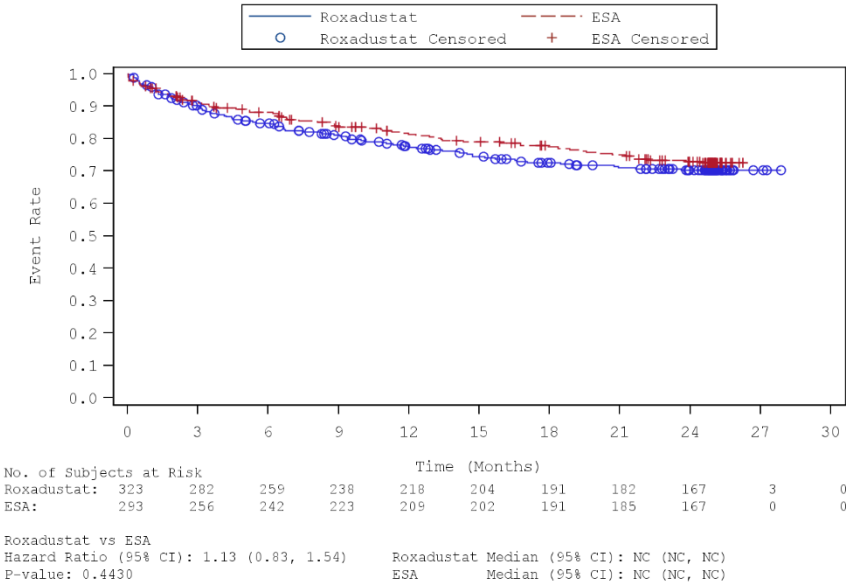


Abbildung Anhang 4G-428: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

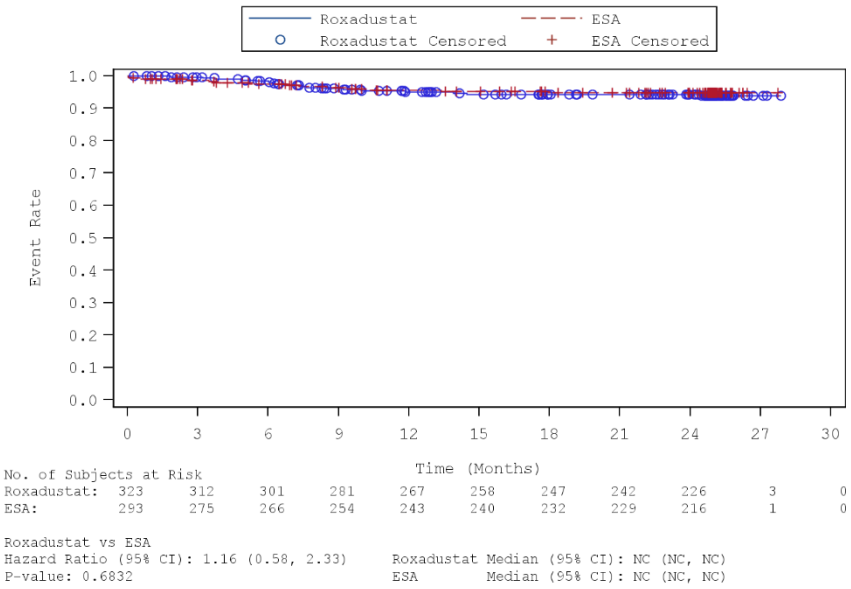


Abbildung Anhang 4G-429: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

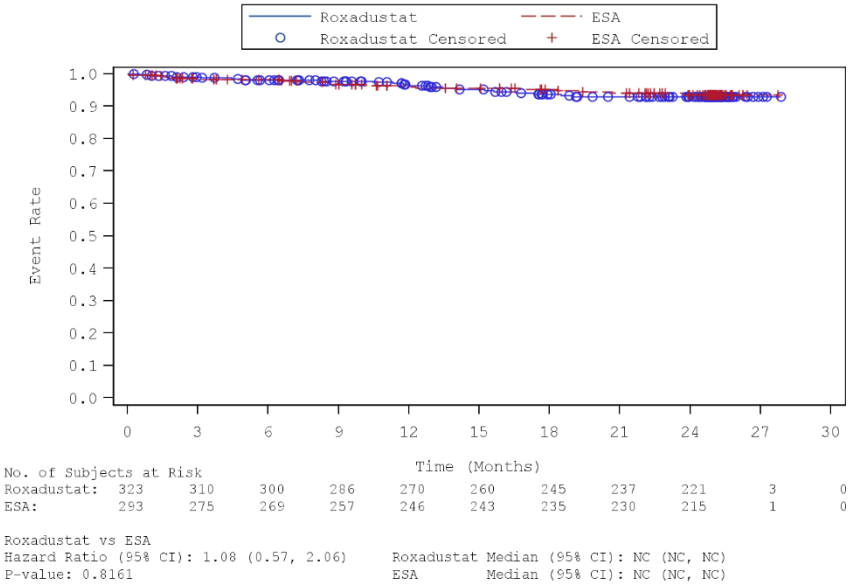


Abbildung Anhang 4G-430: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

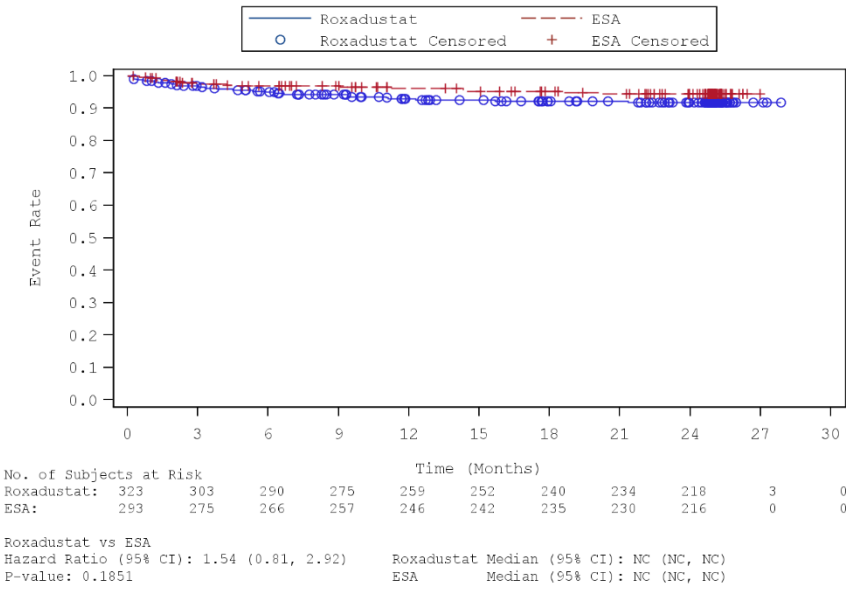


Abbildung Anhang 4G-431: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

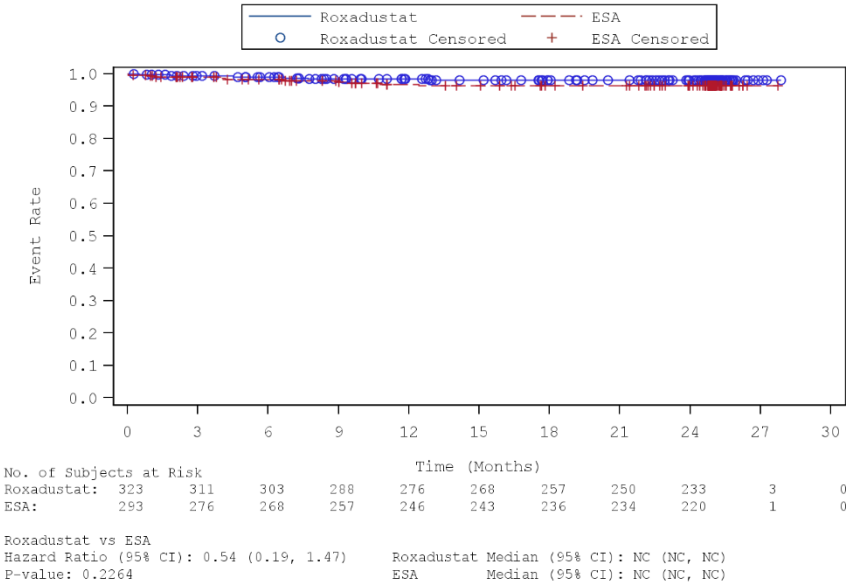


Abbildung Anhang 4G-432: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

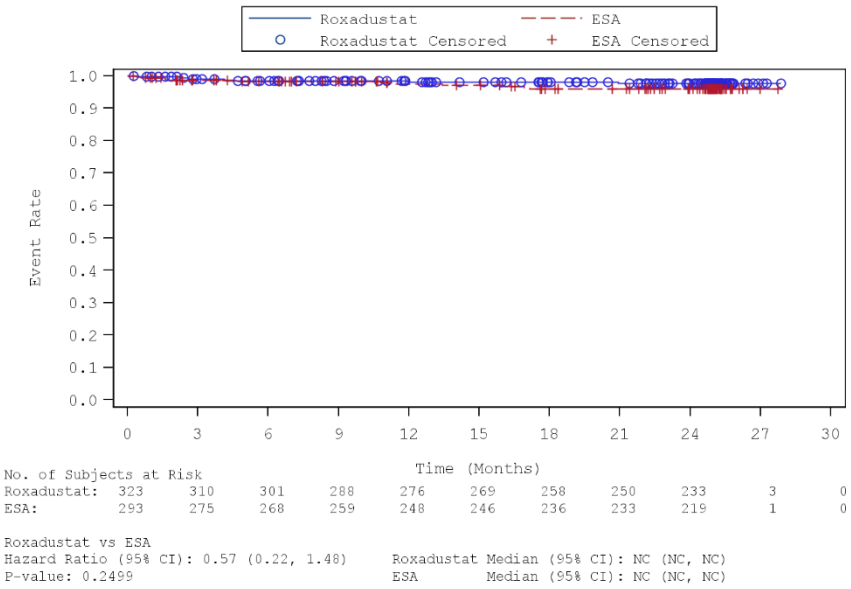


Abbildung Anhang 4G-433: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

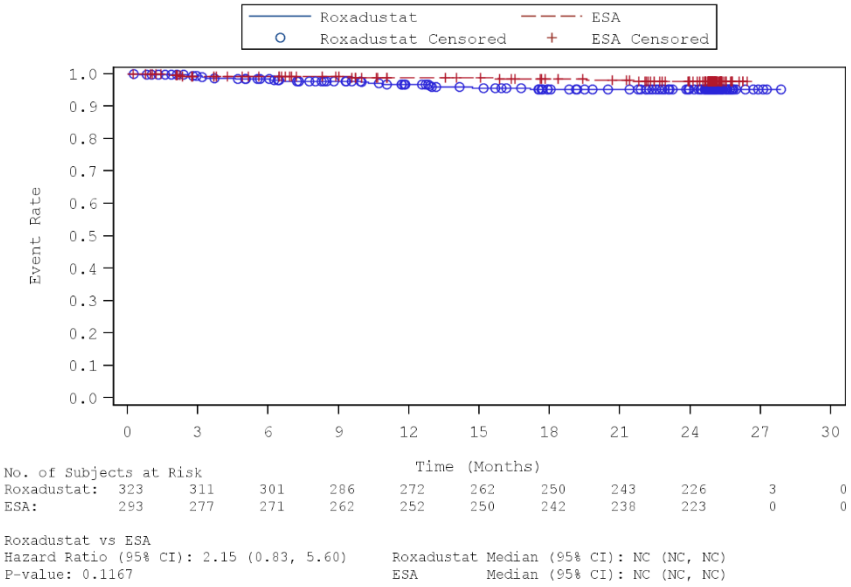


Abbildung Anhang 4G-434: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

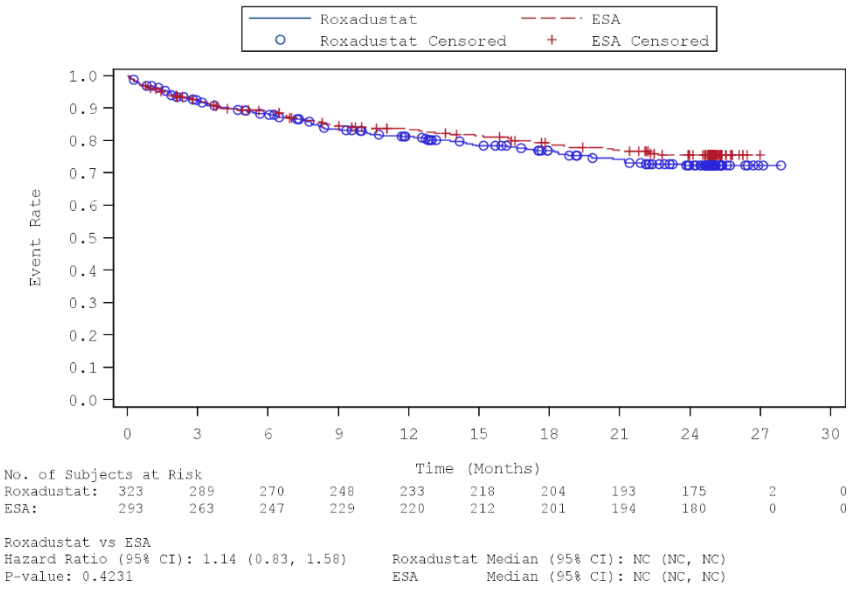


Abbildung Anhang 4G-435: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

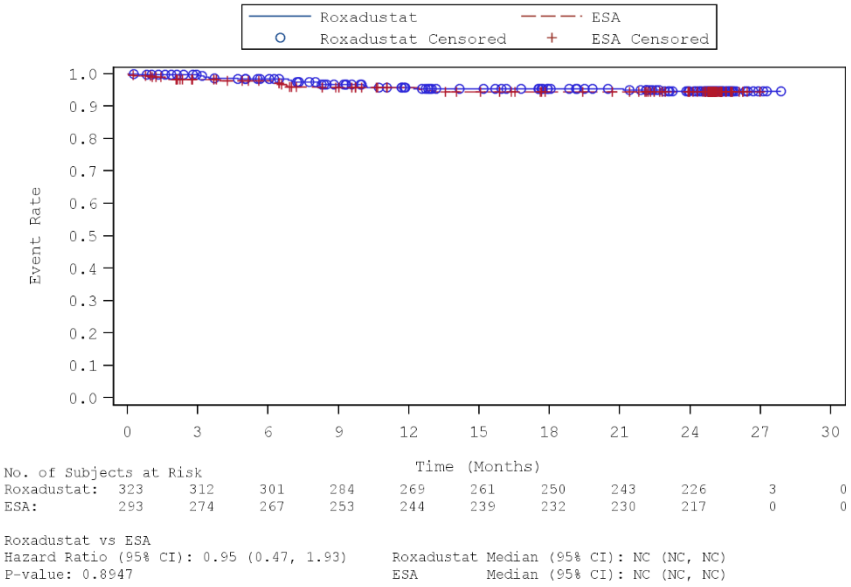


Abbildung Anhang 4G-436: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

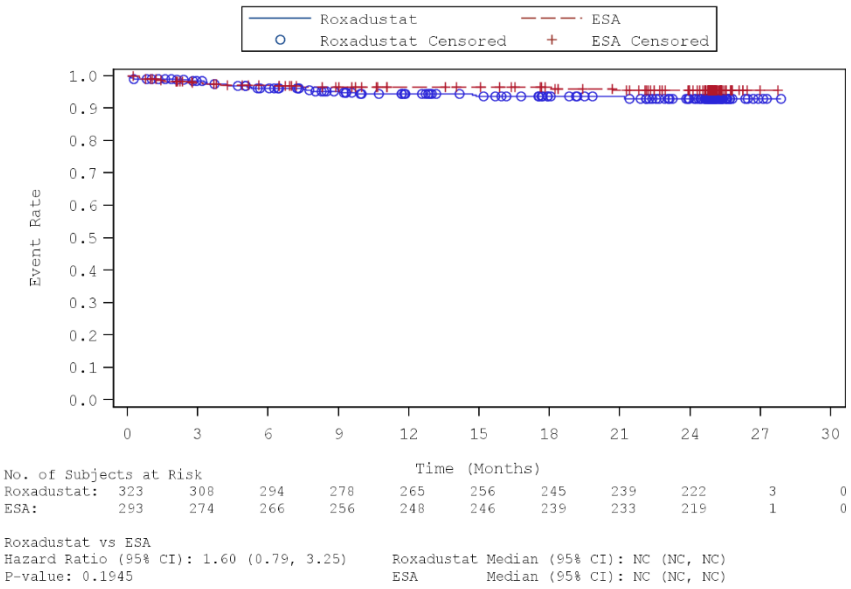


Abbildung Anhang 4G-437: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

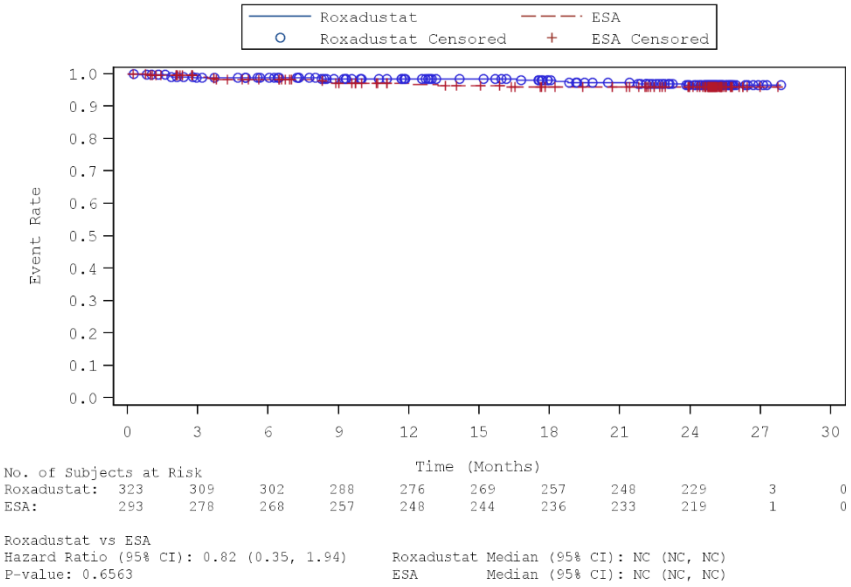


Abbildung Anhang 4G-438: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

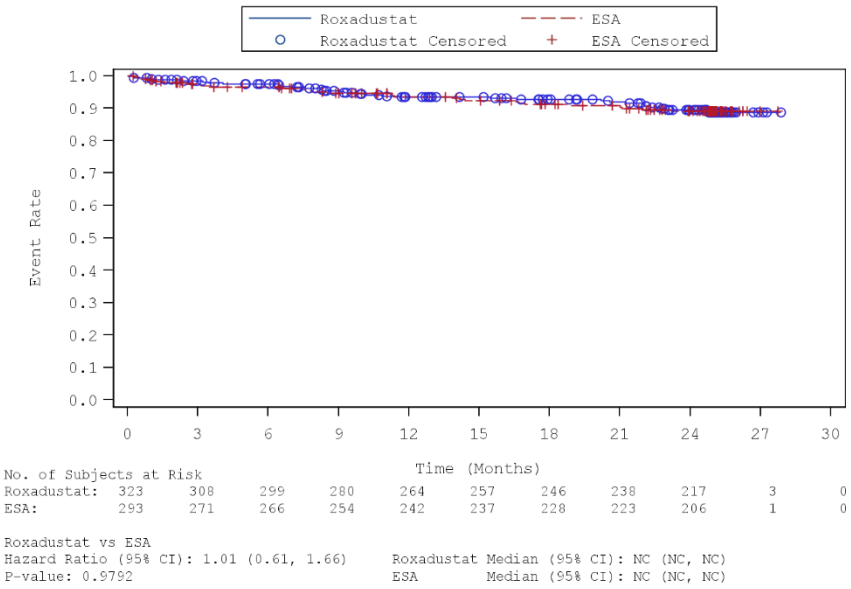


Abbildung Anhang 4G-439: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

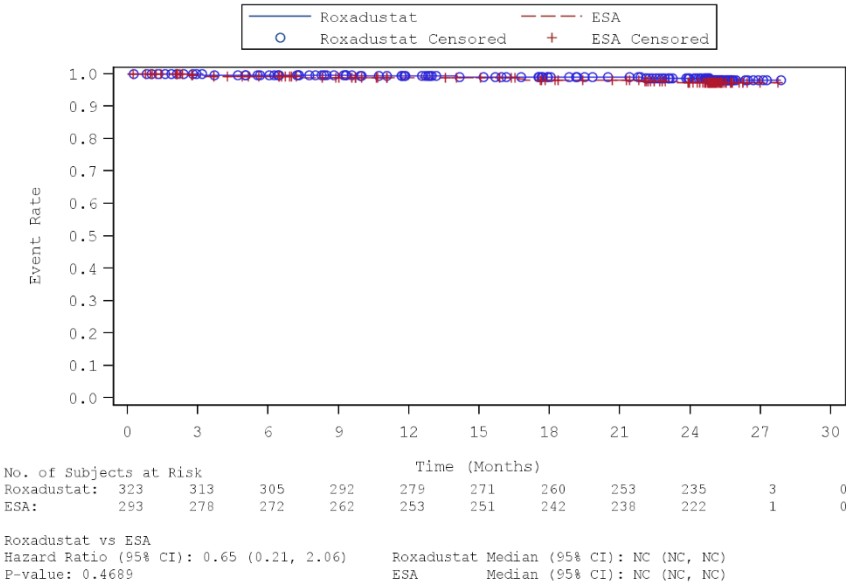


Abbildung Anhang 4G-440: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

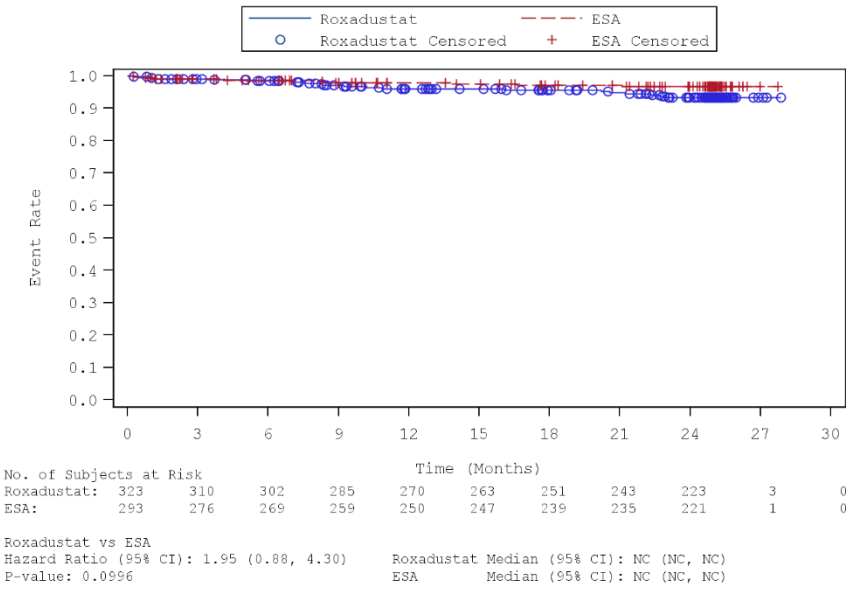


Abbildung Anhang 4G-441: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

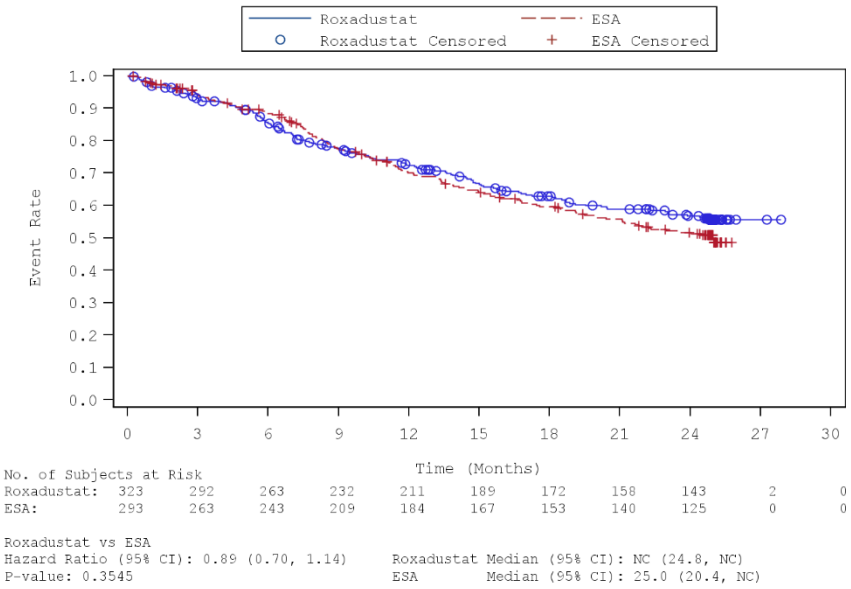


Abbildung Anhang 4G-442: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

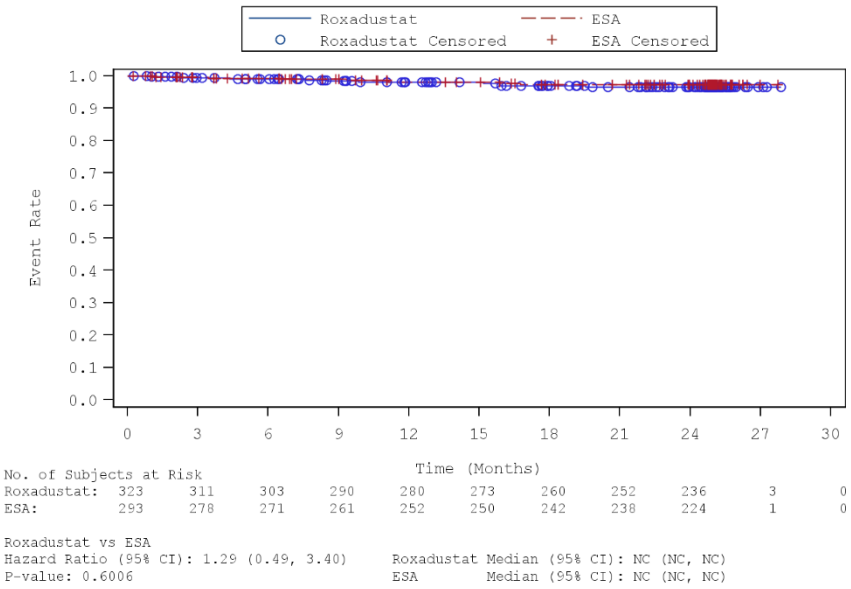


Abbildung Anhang 4G-443: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Akute Nierenschädigung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

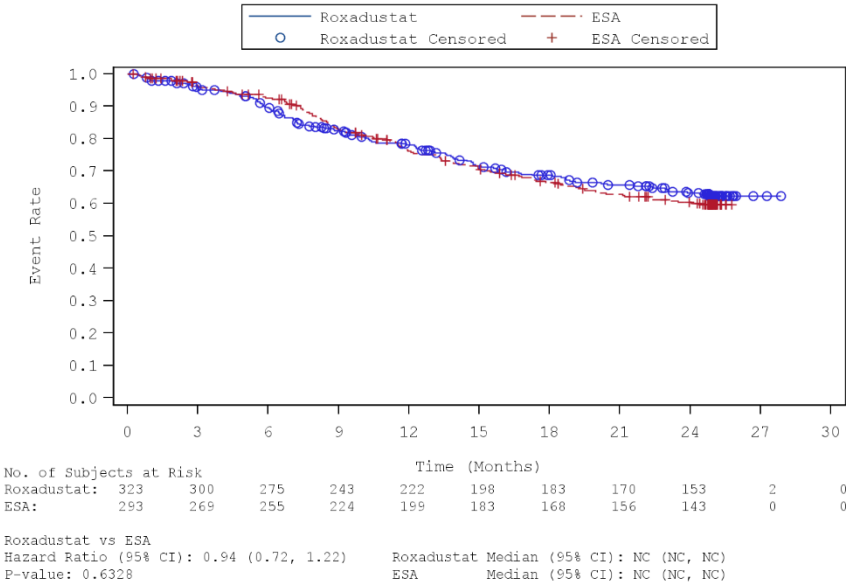


Abbildung Anhang 4G-444: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

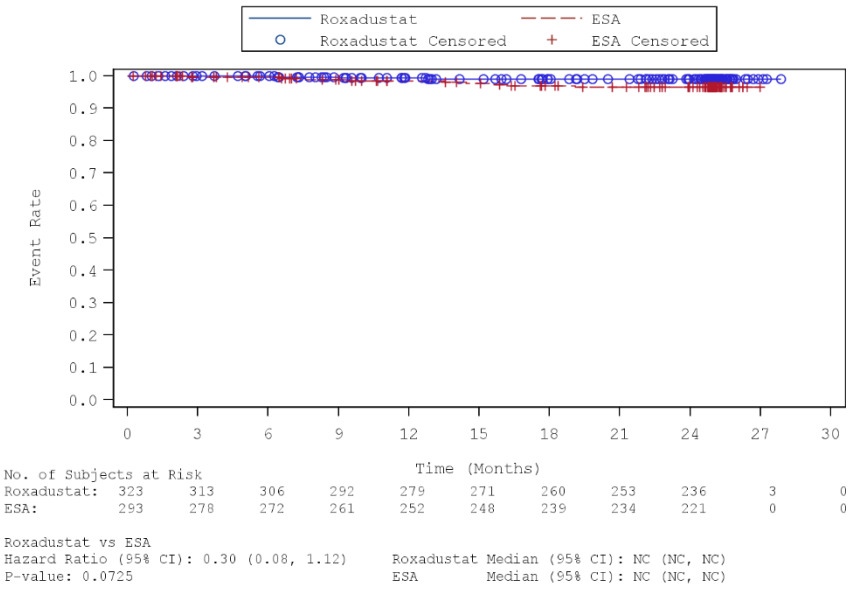


Abbildung Anhang 4G-445: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

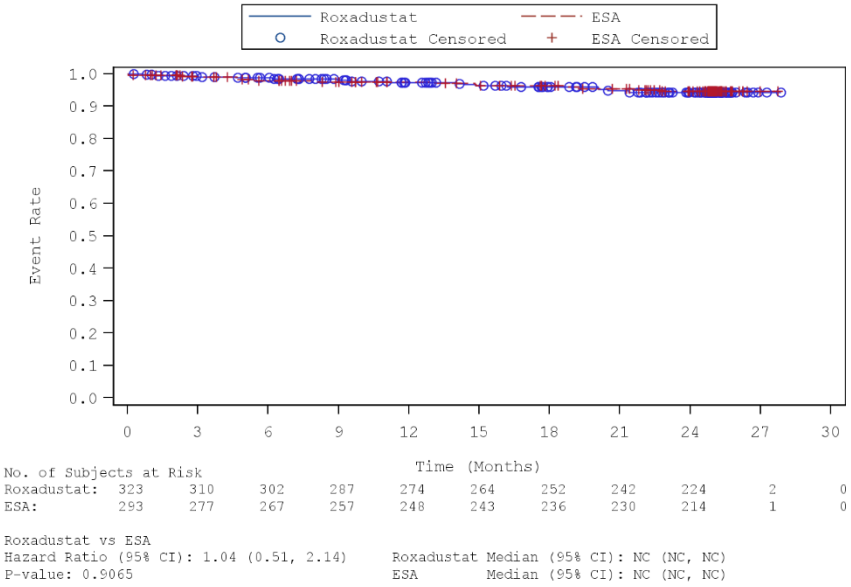


Abbildung Anhang 4G-446: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

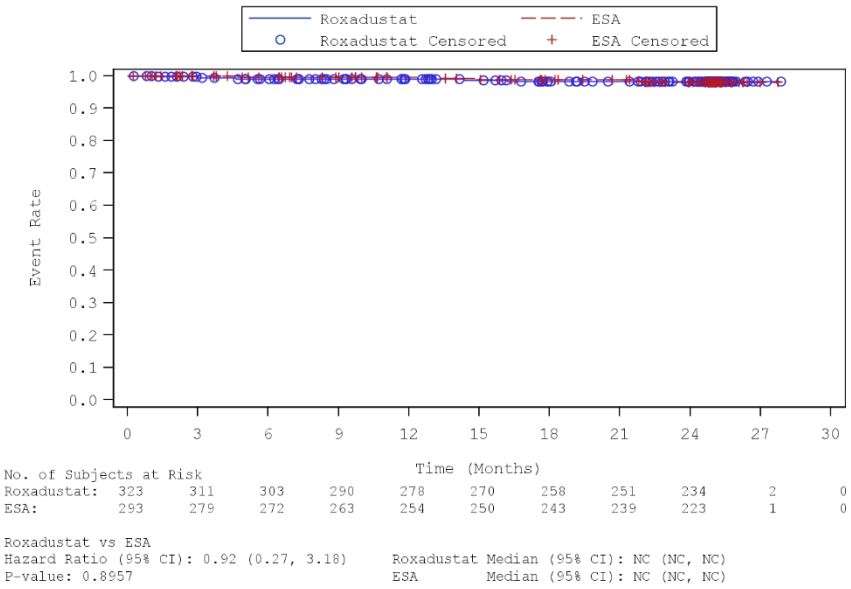


Abbildung Anhang 4G-447: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gutartige ProstataHyperplasie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

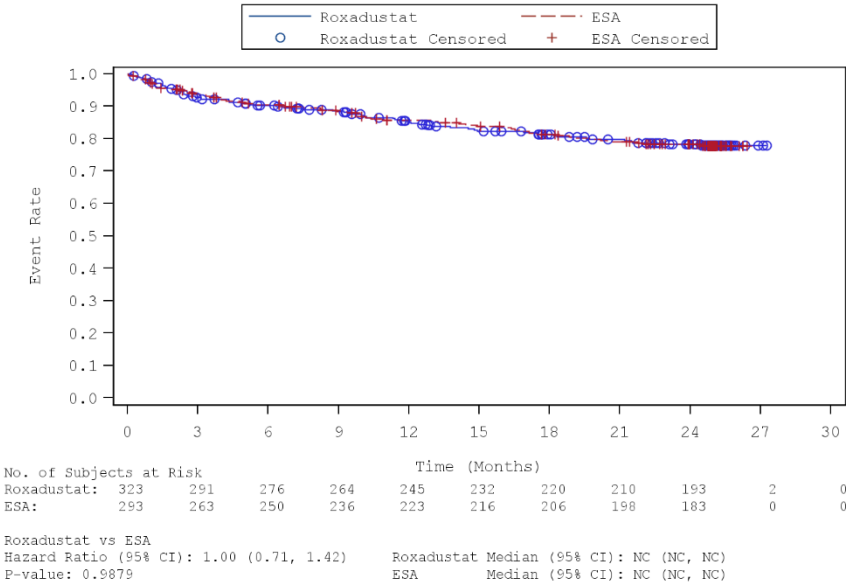


Abbildung Anhang 4G-448: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

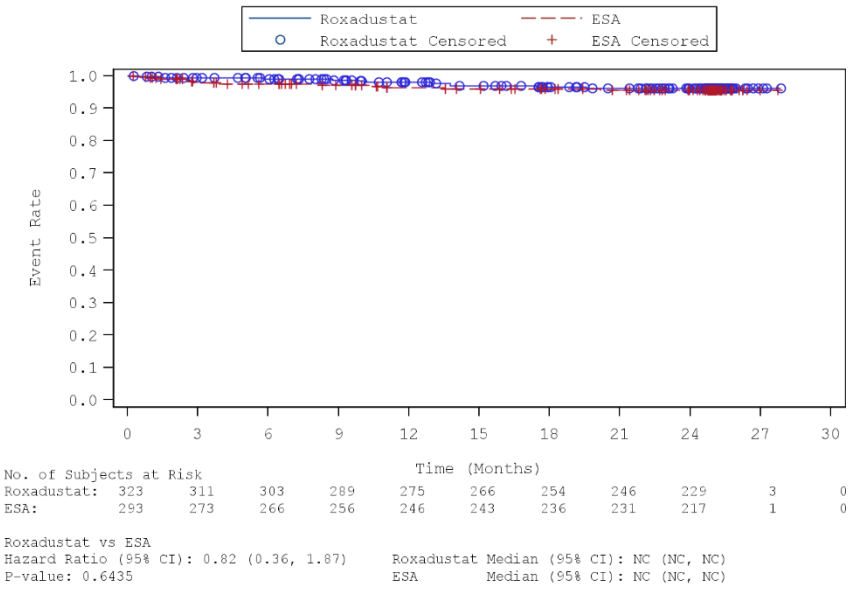


Abbildung Anhang 4G-449: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

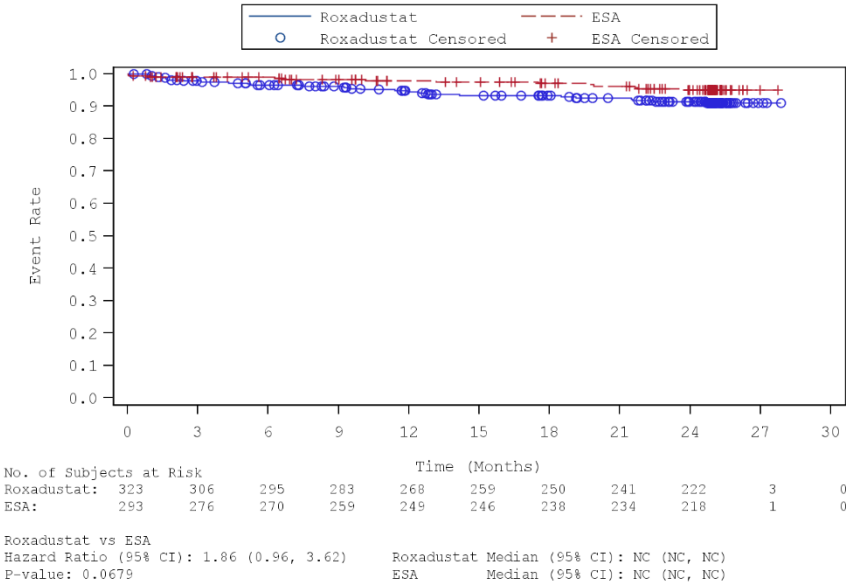


Abbildung Anhang 4G-450: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

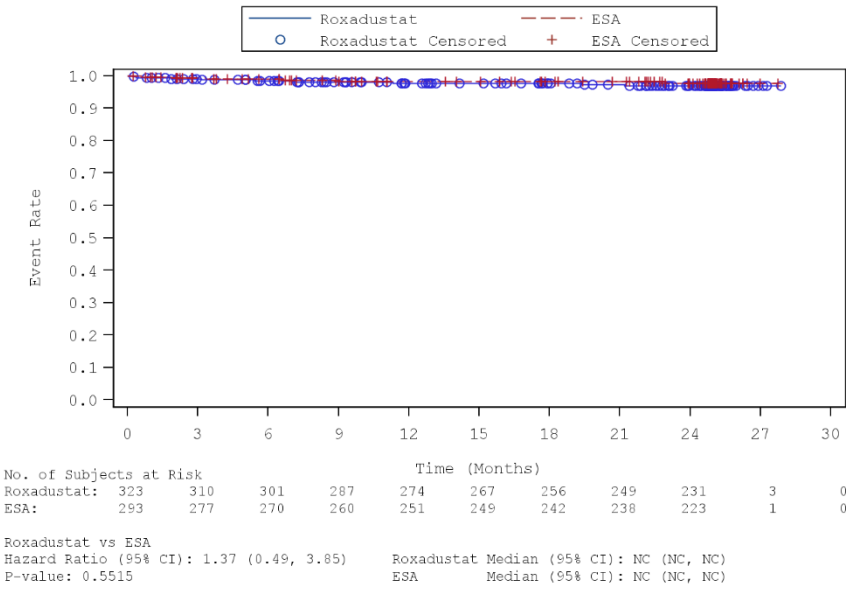


Abbildung Anhang 4G-451: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

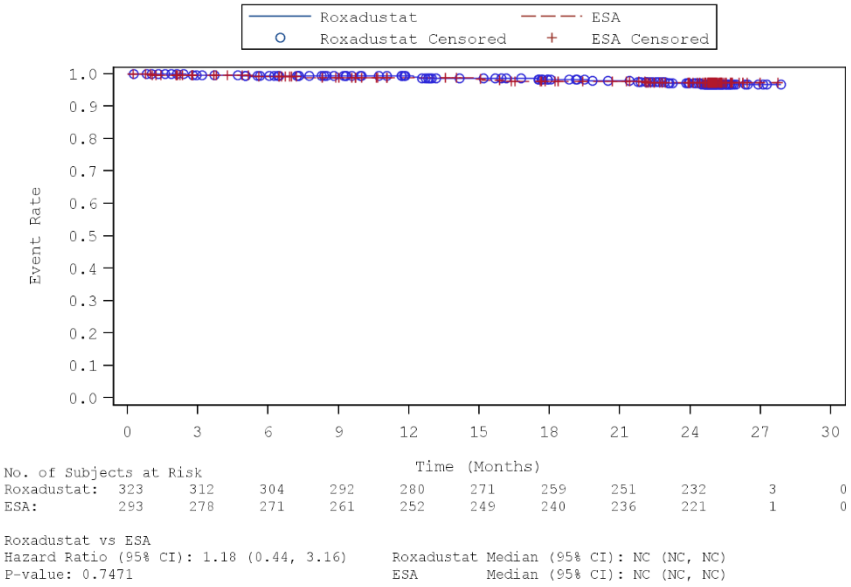


Abbildung Anhang 4G-452: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

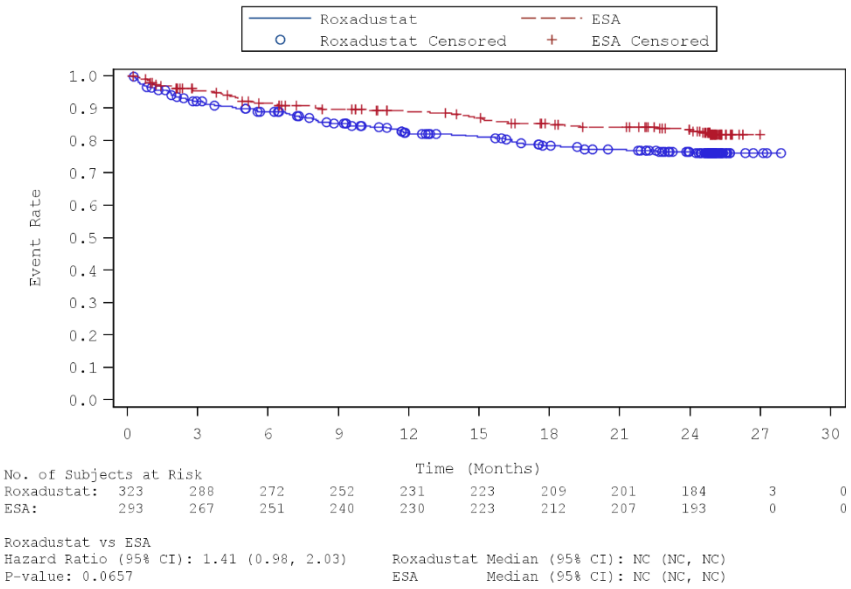


Abbildung Anhang 4G-453: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

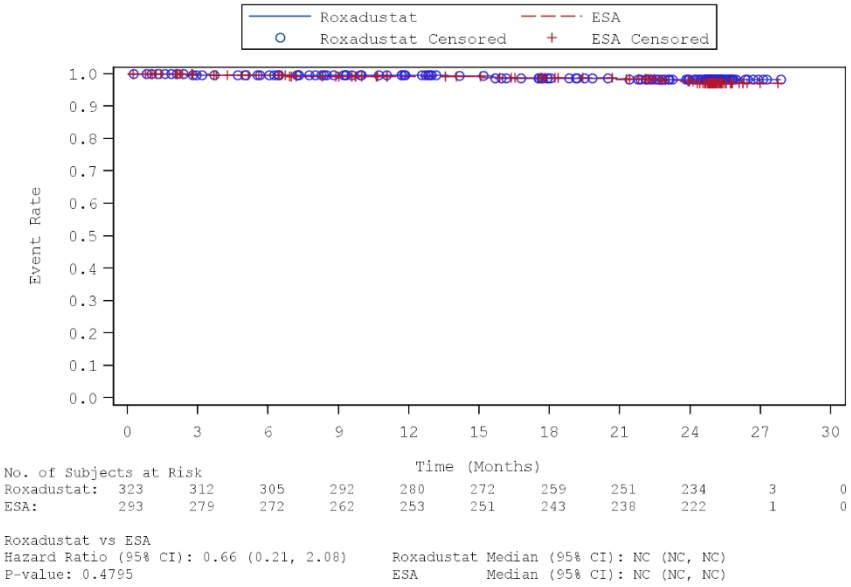


Abbildung Anhang 4G-454: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

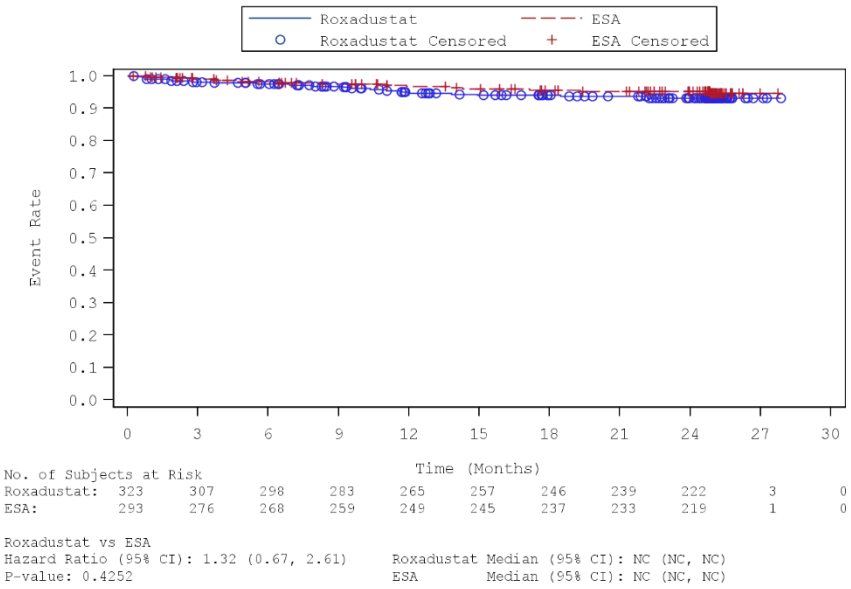


Abbildung Anhang 4G-455: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

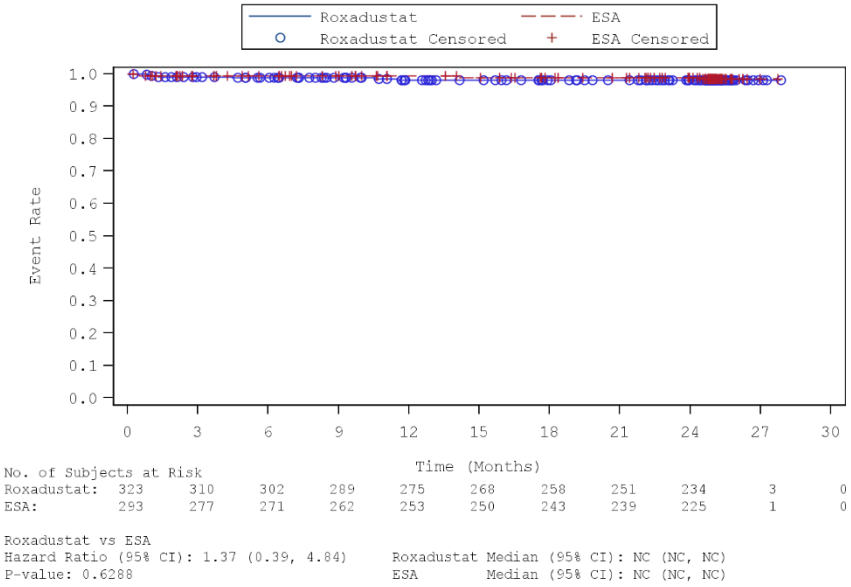


Abbildung Anhang 4G-456: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

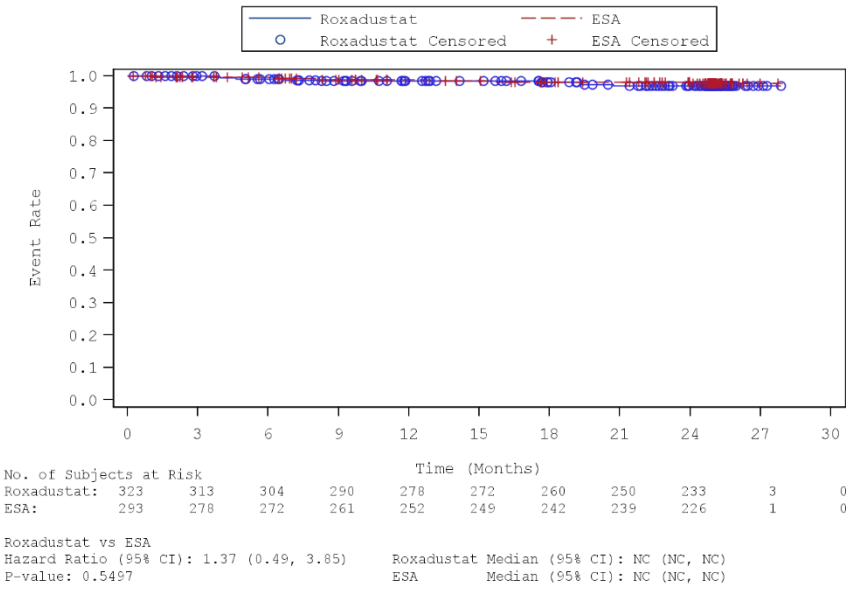


Abbildung Anhang 4G-457: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

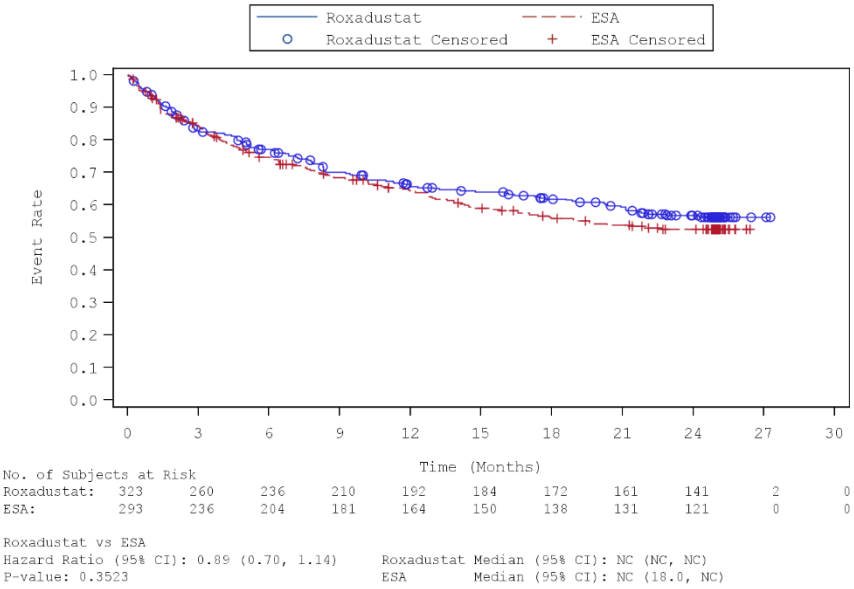


Abbildung Anhang 4G-458: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

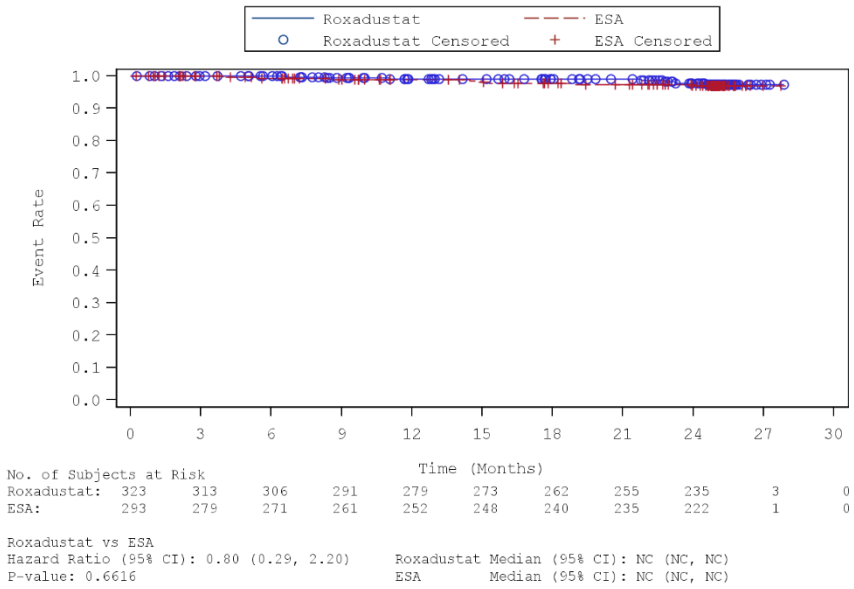


Abbildung Anhang 4G-459: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

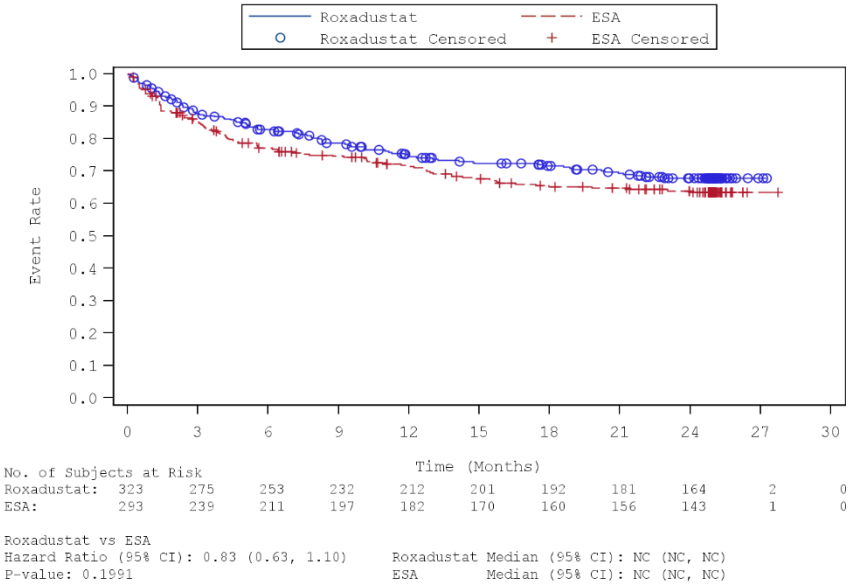


Abbildung Anhang 4G-460: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

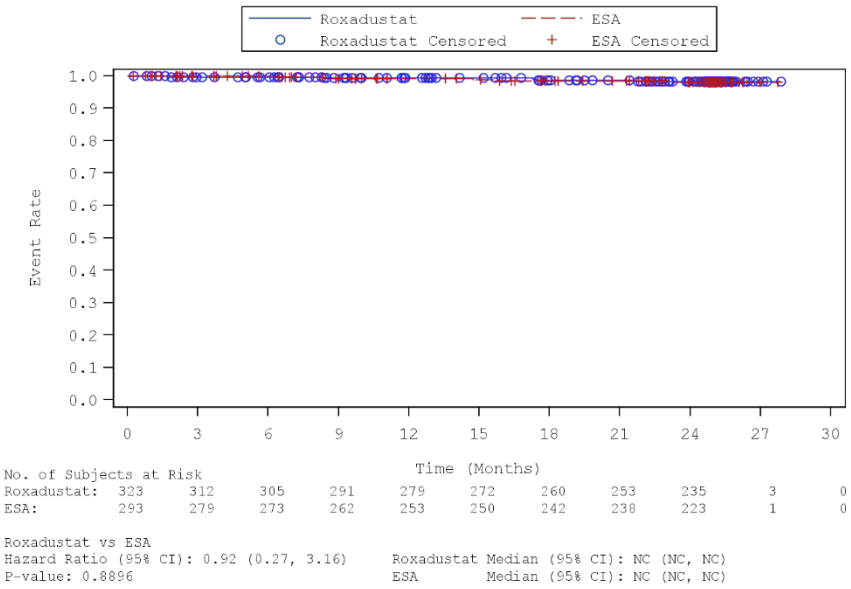


Abbildung Anhang 4G-461: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

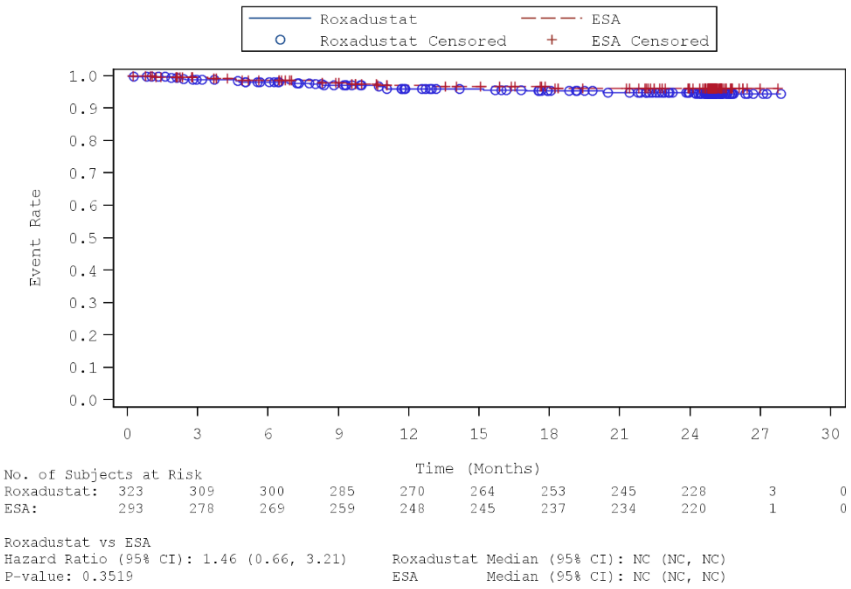


Abbildung Anhang 4G-462: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

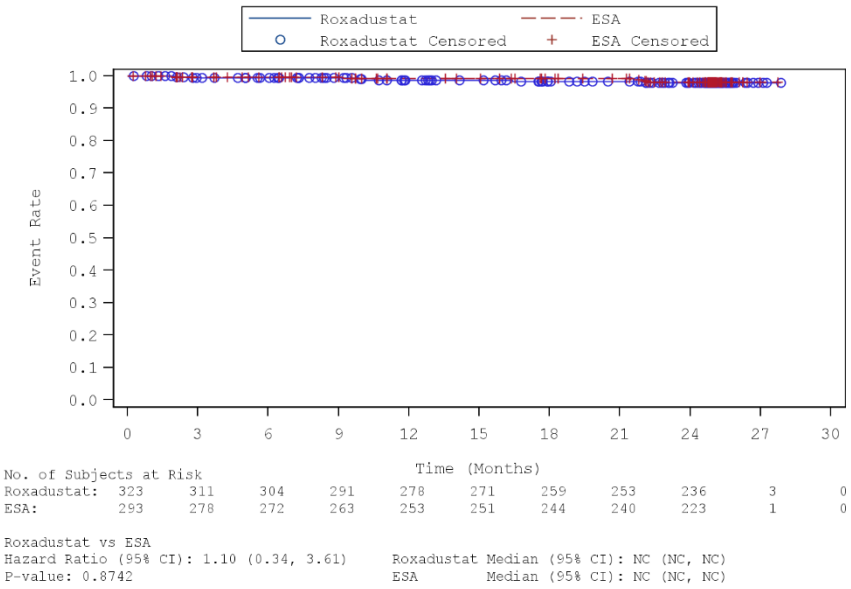


Abbildung Anhang 4G-463: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

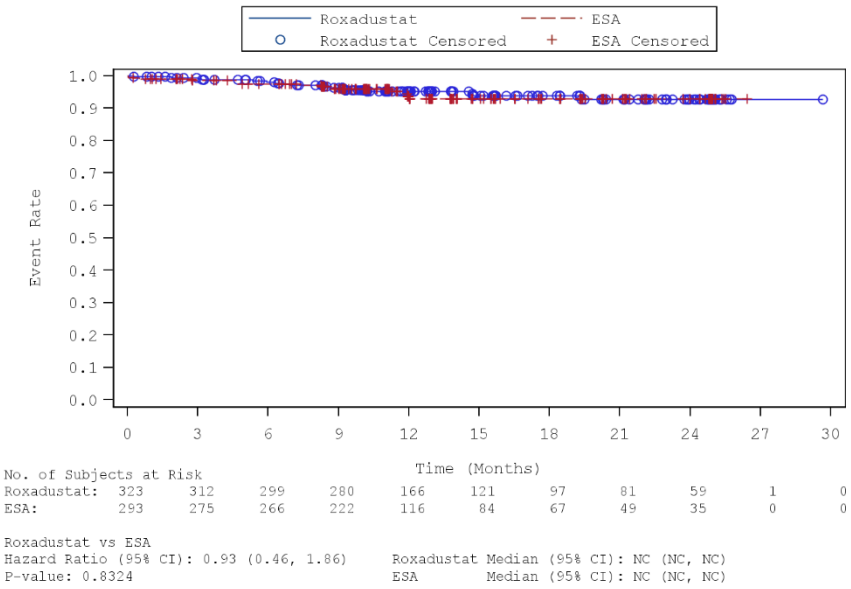


Abbildung Anhang 4G-464: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

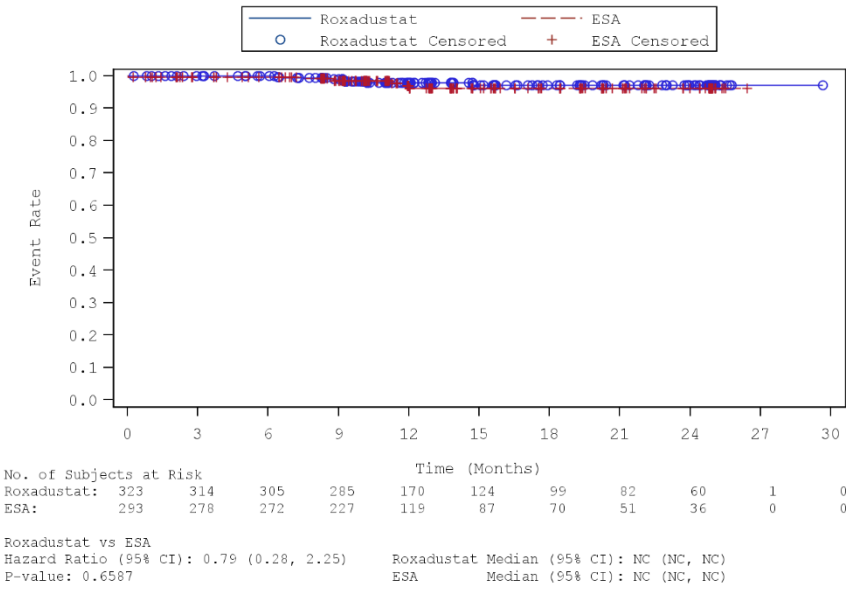


Abbildung Anhang 4G-465: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

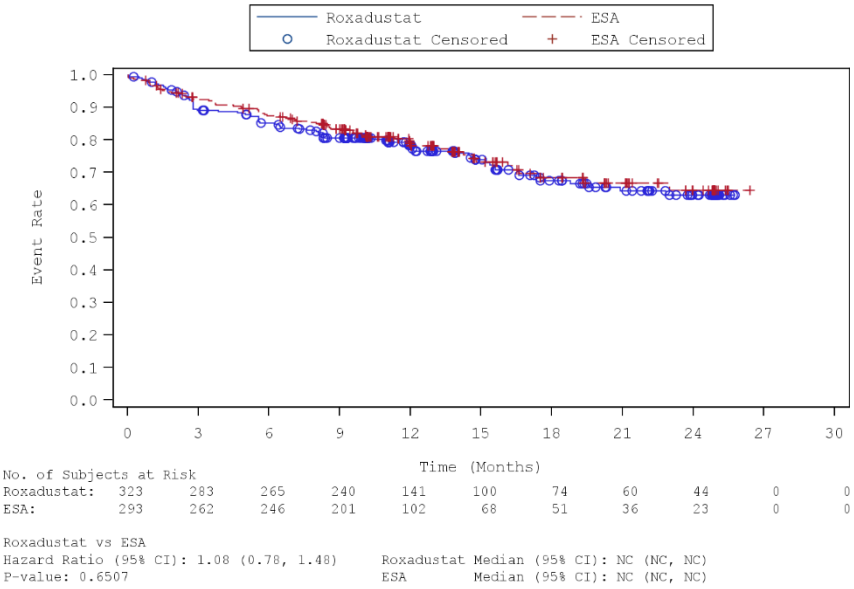


Abbildung Anhang 4G-466: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

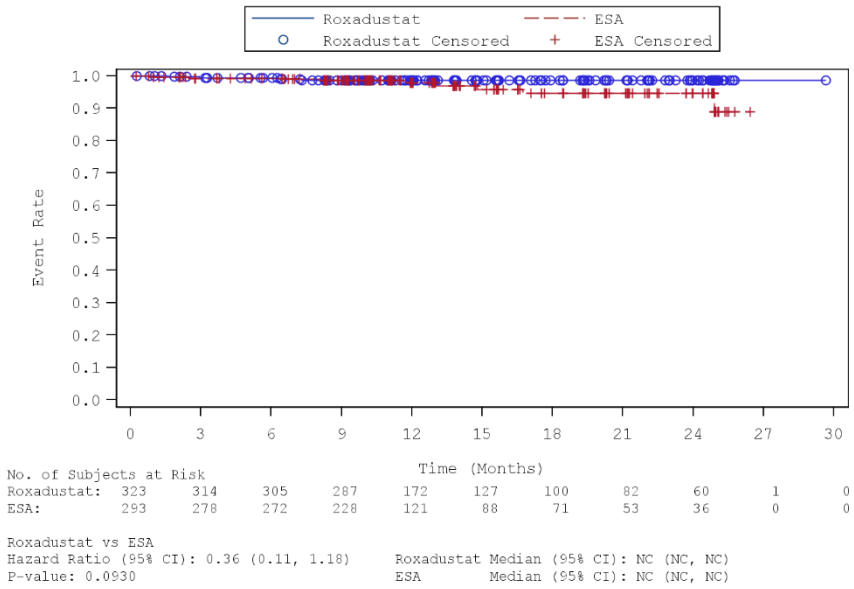


Abbildung Anhang 4G-467: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

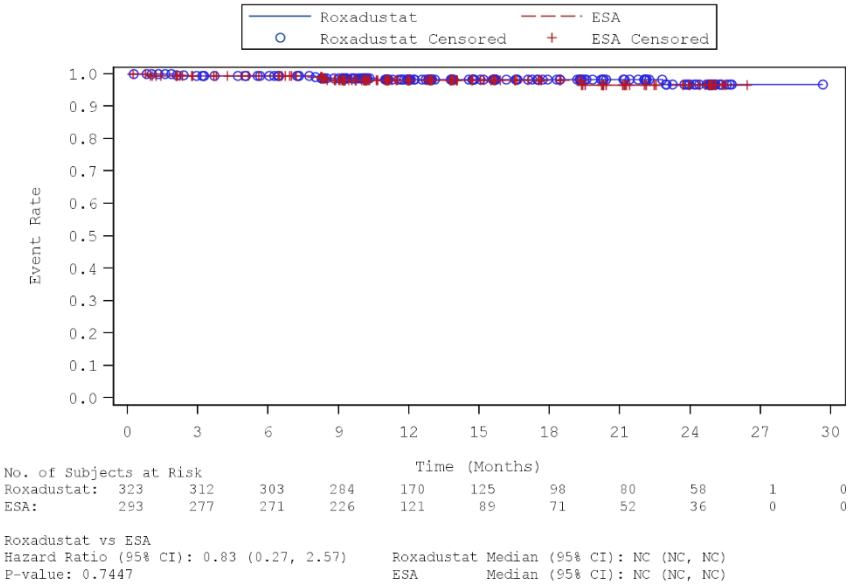


Abbildung Anhang 4G-468: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

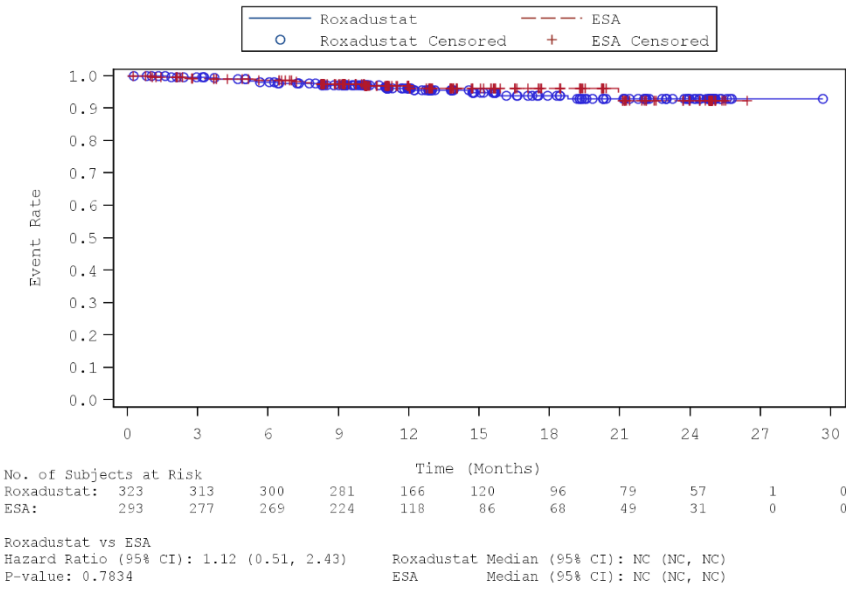


Abbildung Anhang 4G-469: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

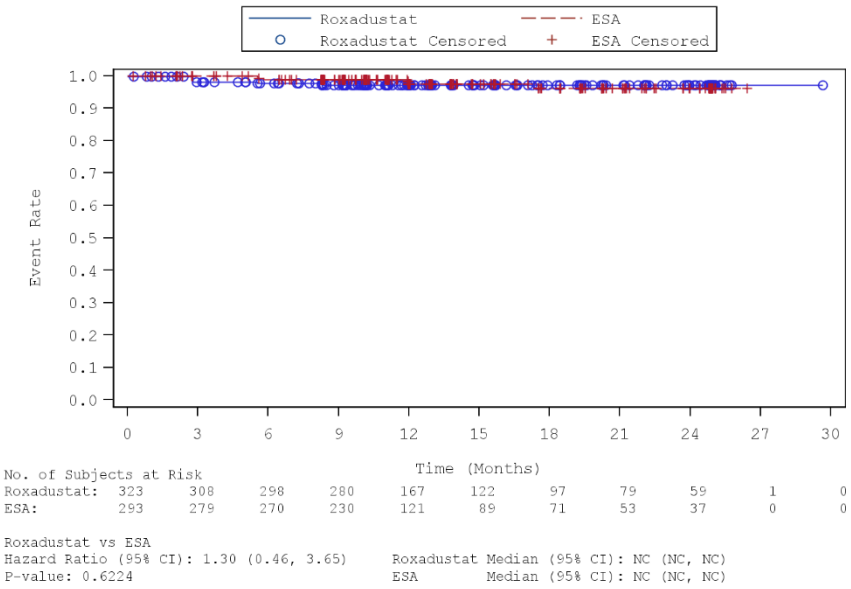


Abbildung Anhang 4G-470: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

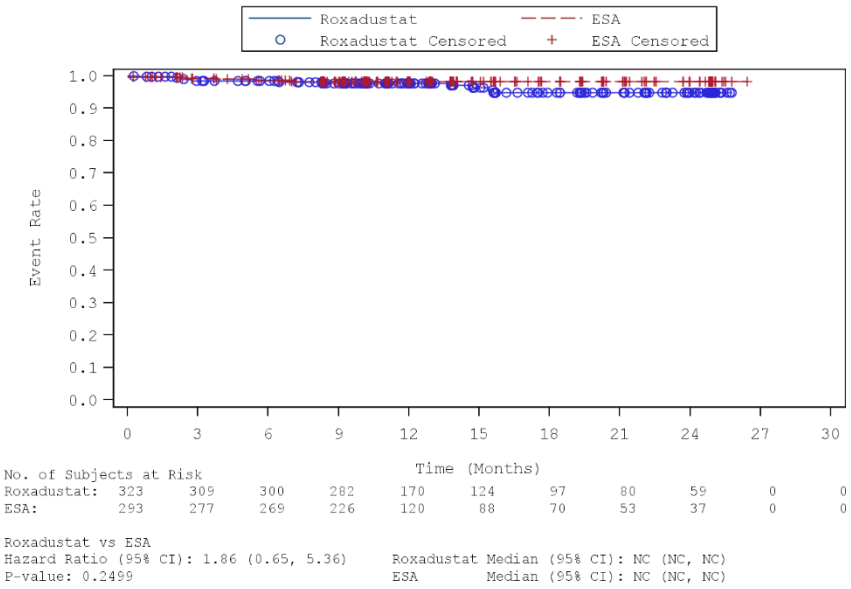


Abbildung Anhang 4G-471: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

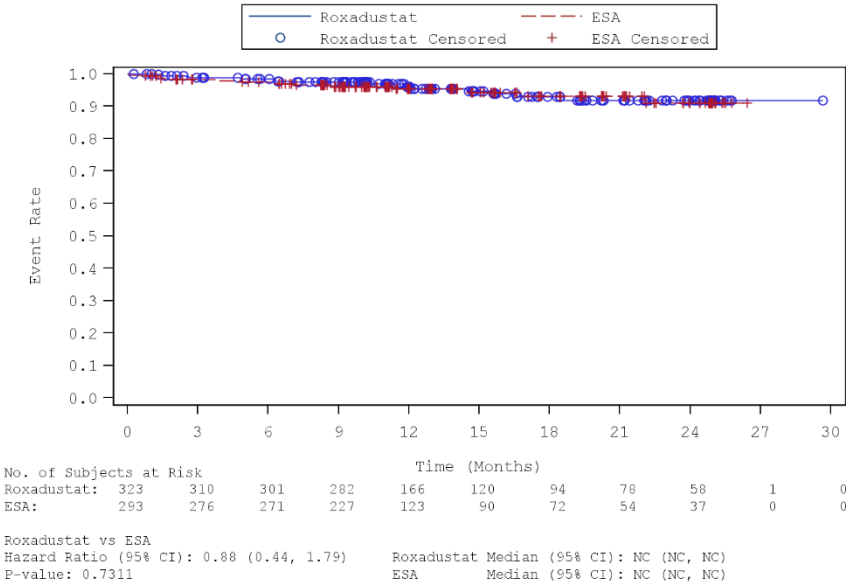


Abbildung Anhang 4G-472: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

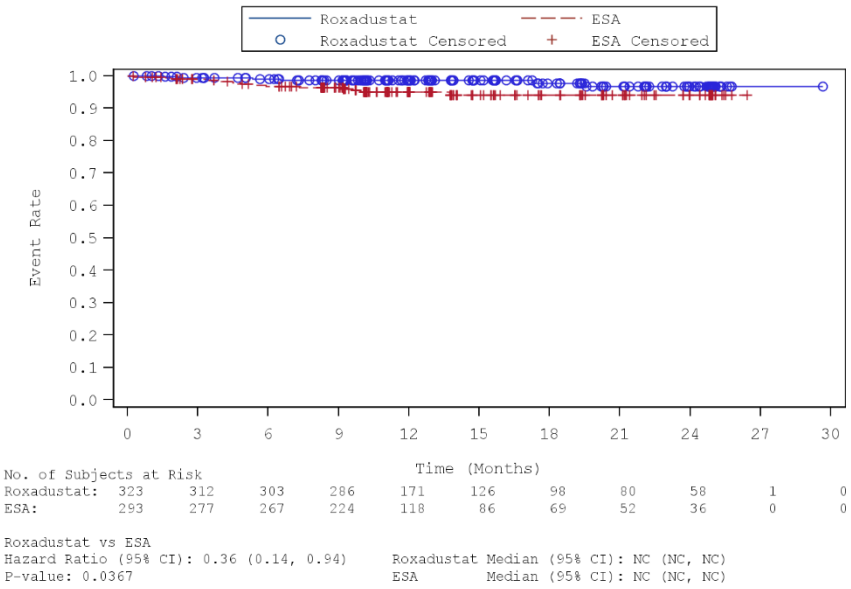


Abbildung Anhang 4G-473: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

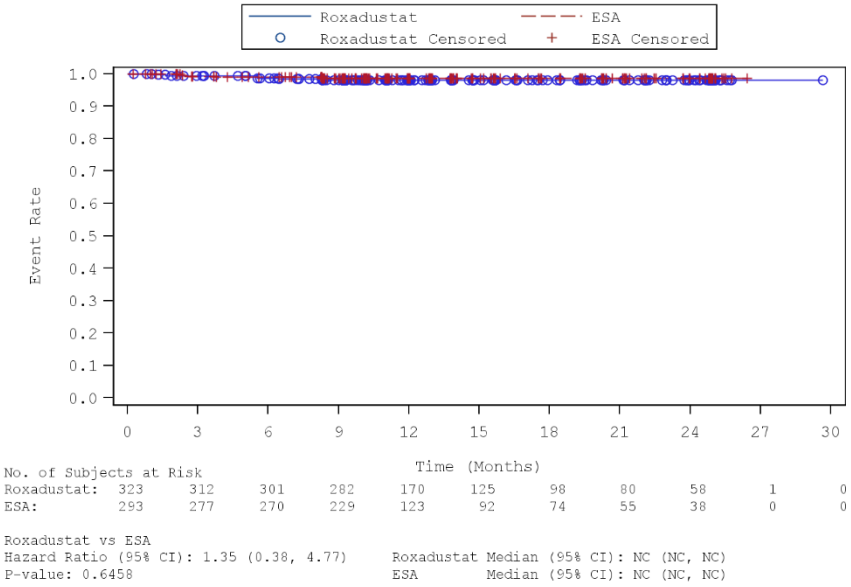


Abbildung Anhang 4G-474: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinustachykardie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

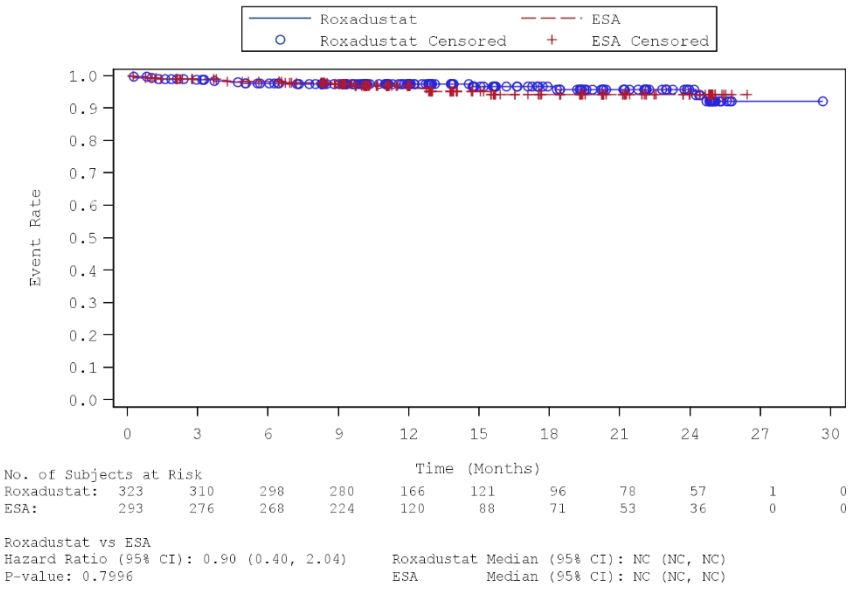


Abbildung Anhang 4G-475: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

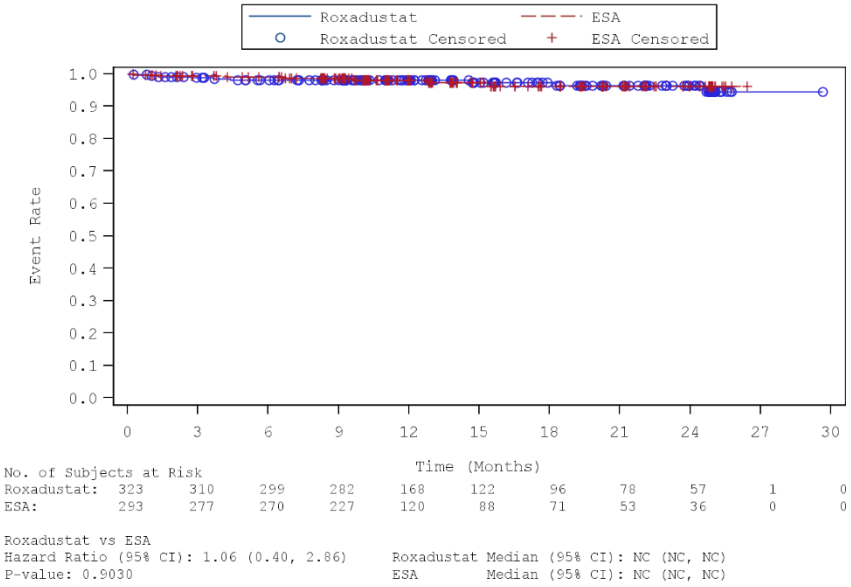


Abbildung Anhang 4G-476: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

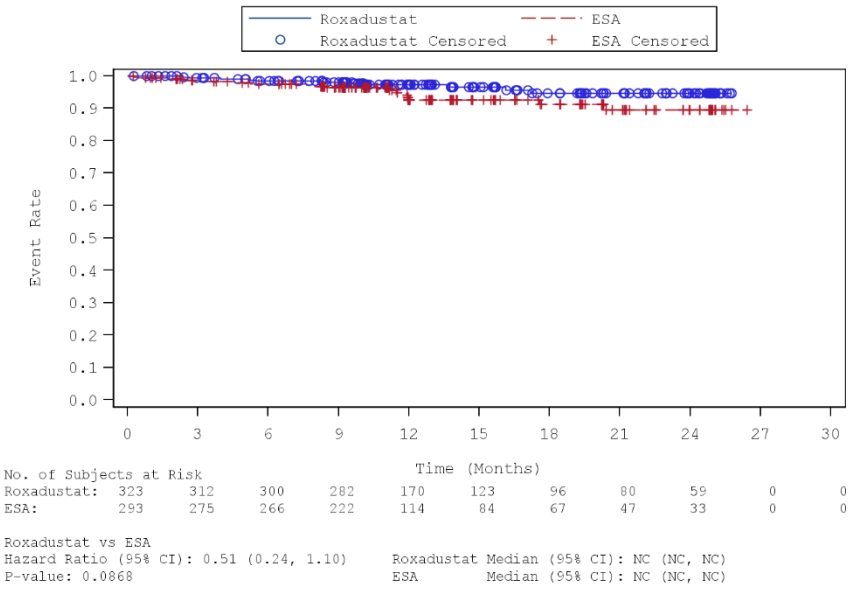


Abbildung Anhang 4G-477: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

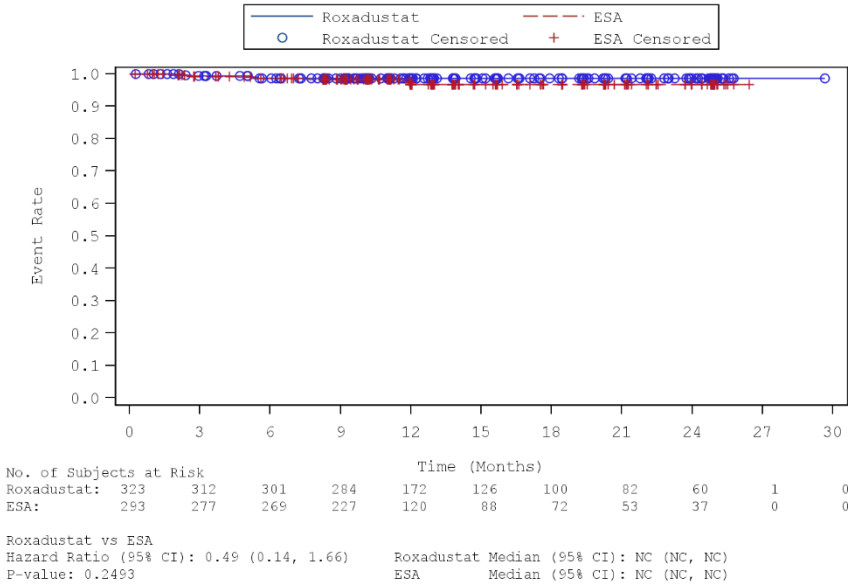


Abbildung Anhang 4G-478: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

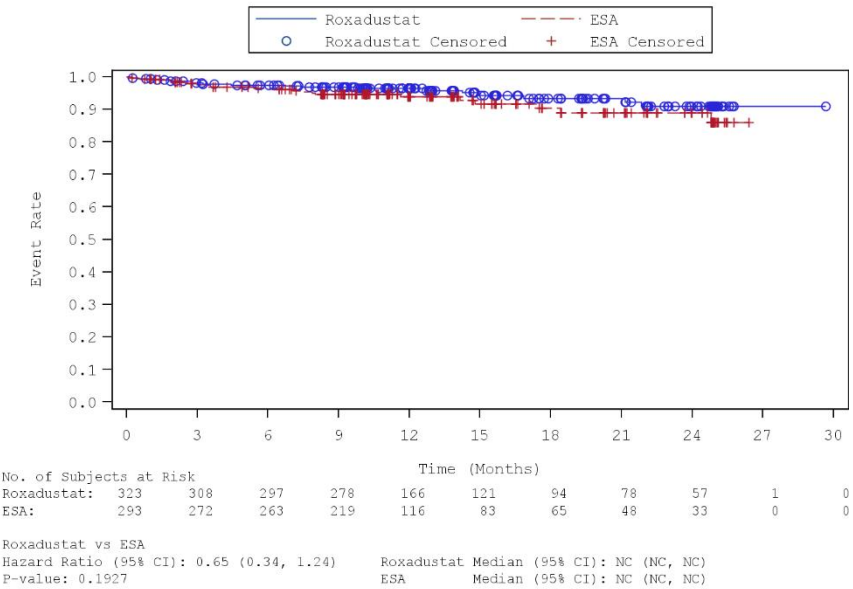


Abbildung Anhang 4G-479: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

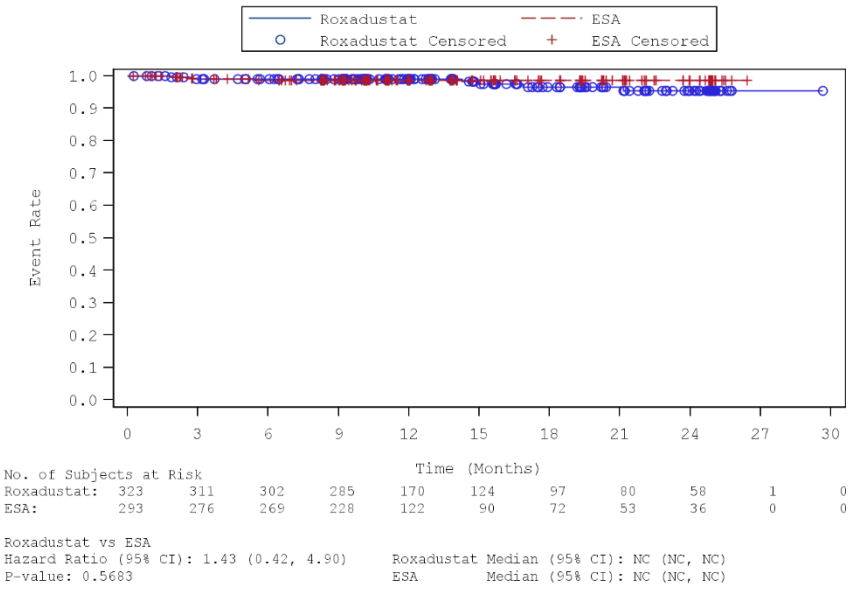


Abbildung Anhang 4G-480: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

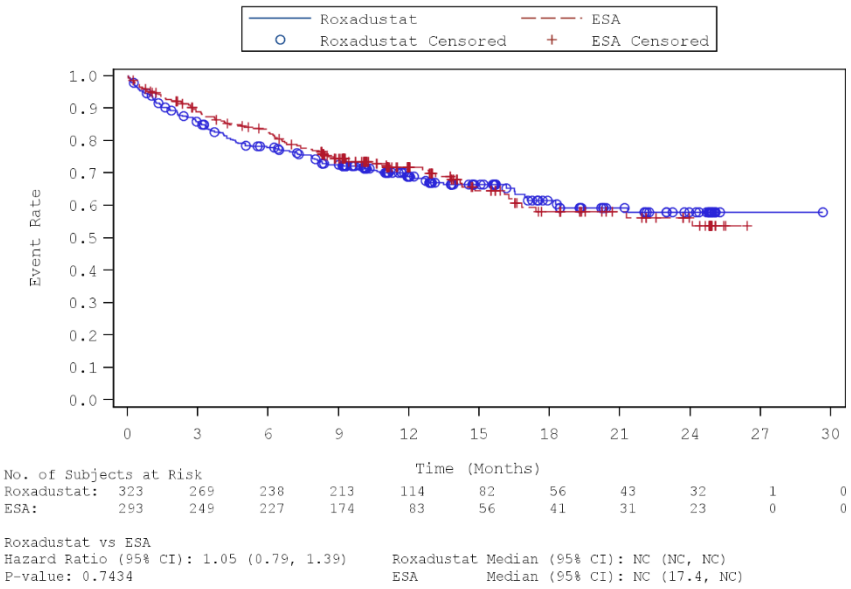


Abbildung Anhang 4G-481: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

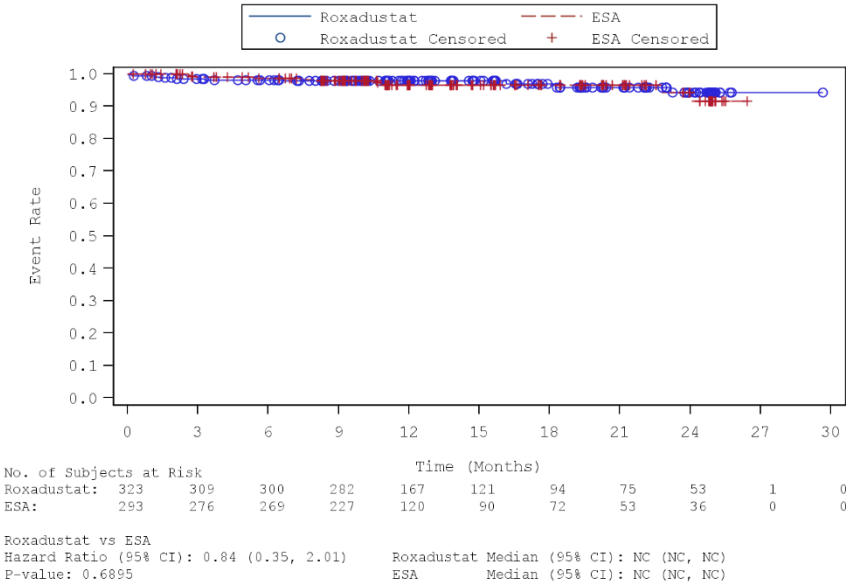


Abbildung Anhang 4G-482: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

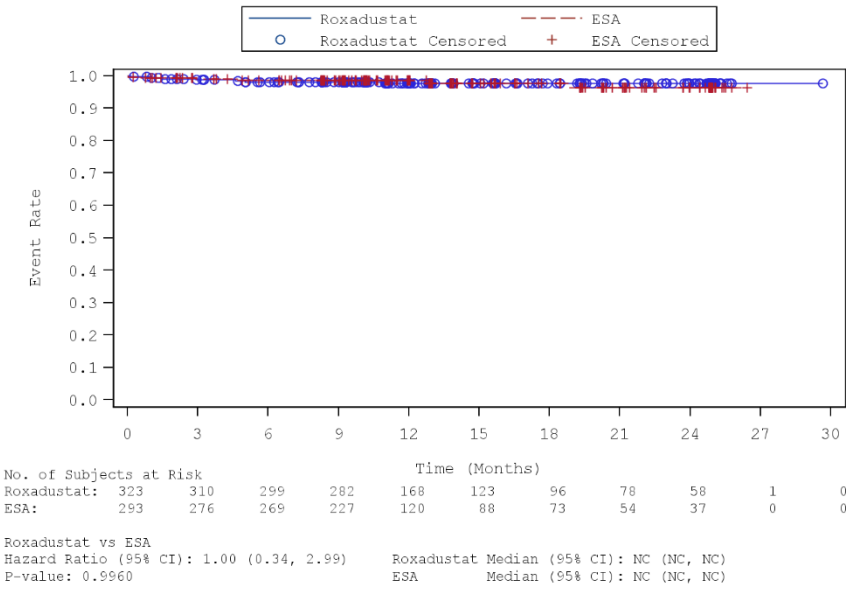


Abbildung Anhang 4G-483: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

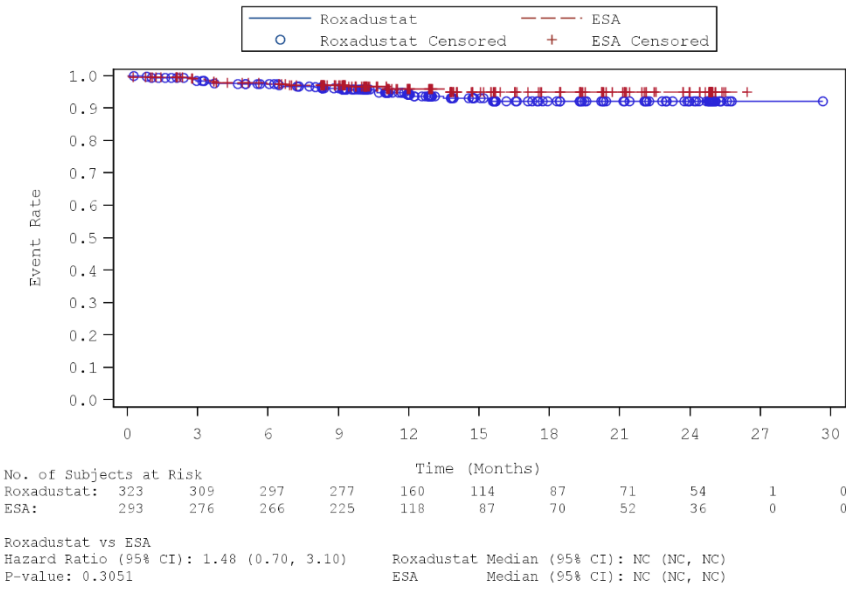


Abbildung Anhang 4G-484: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

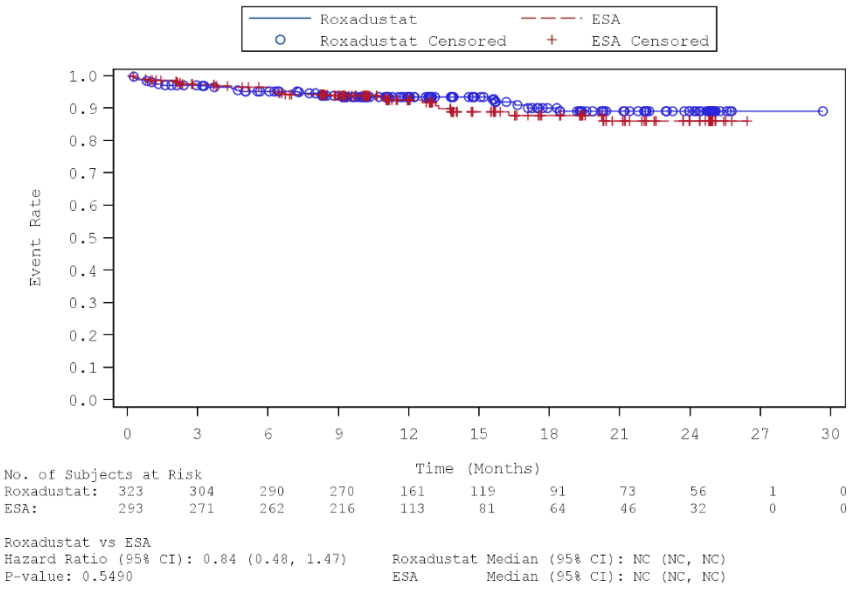


Abbildung Anhang 4G-485: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

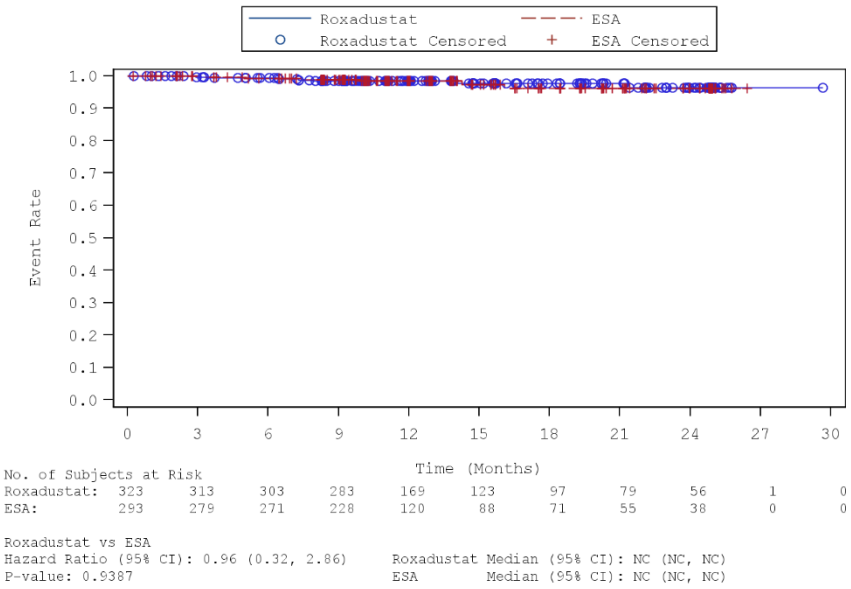


Abbildung Anhang 4G-486: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

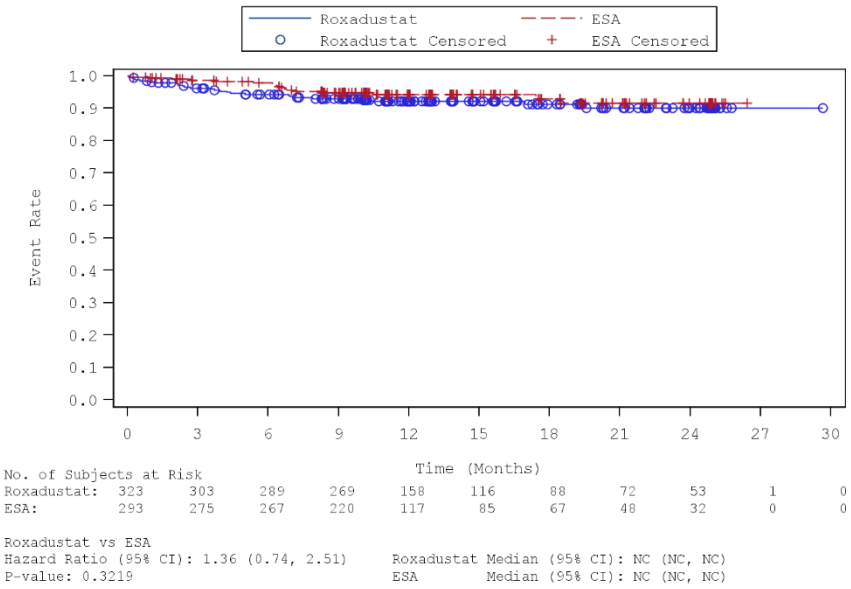


Abbildung Anhang 4G-487: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

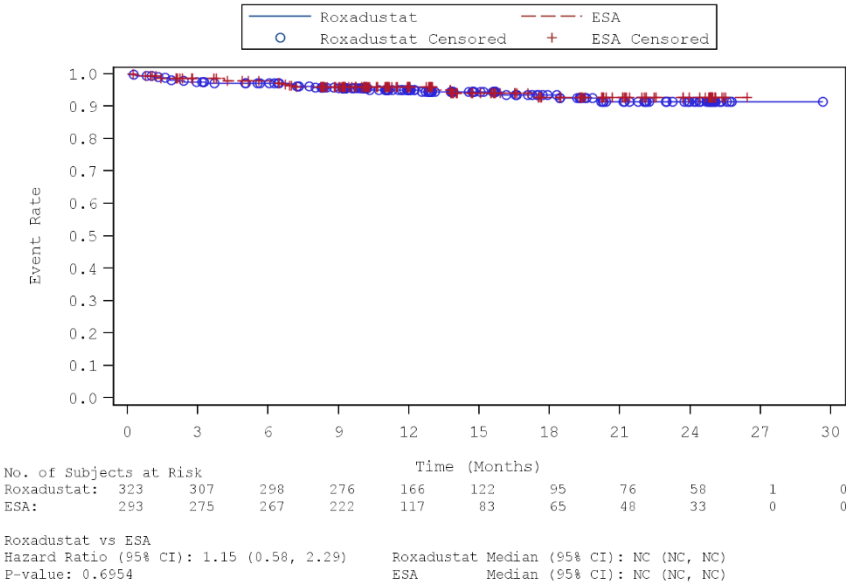


Abbildung Anhang 4G-488: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

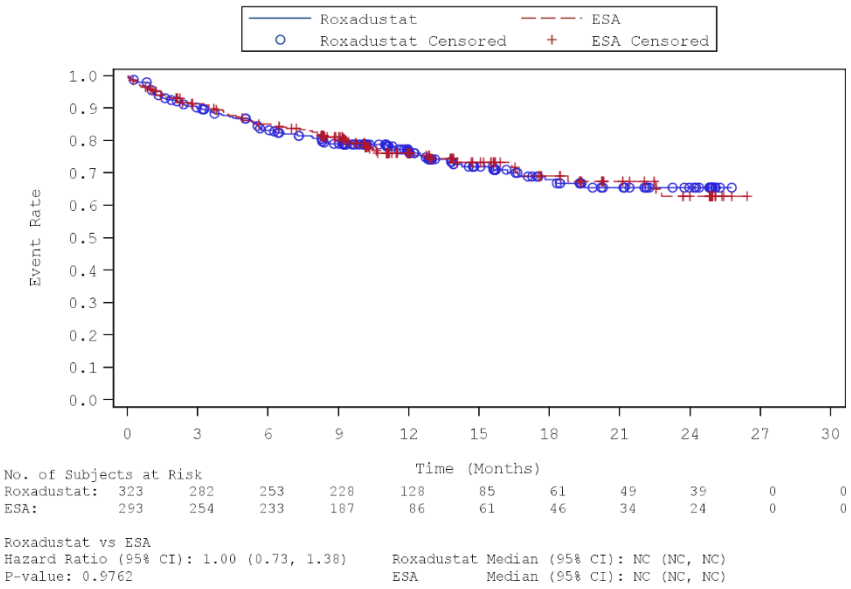


Abbildung Anhang 4G-489: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

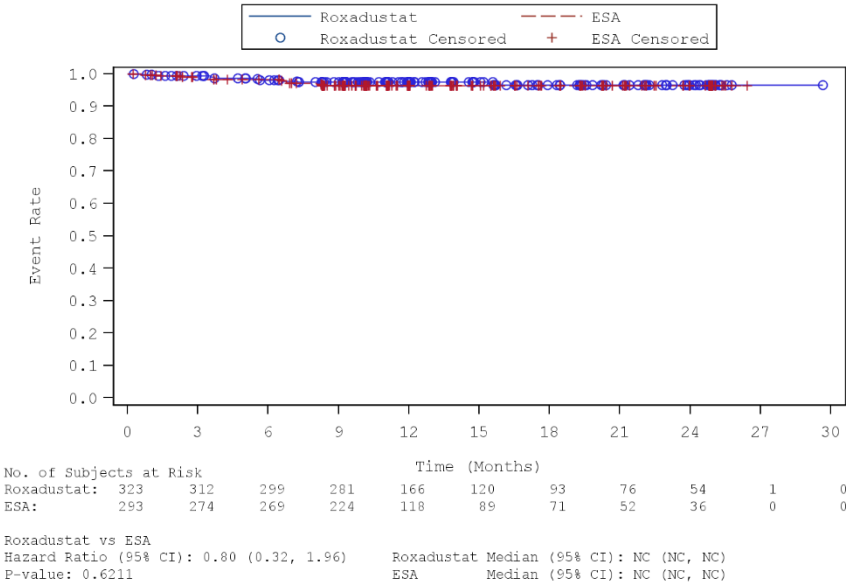


Abbildung Anhang 4G-490: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

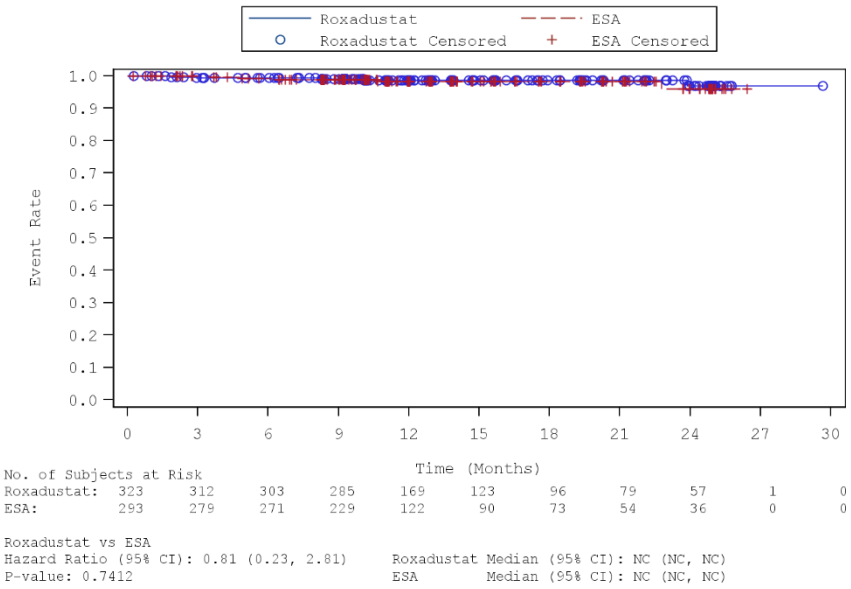


Abbildung Anhang 4G-491: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

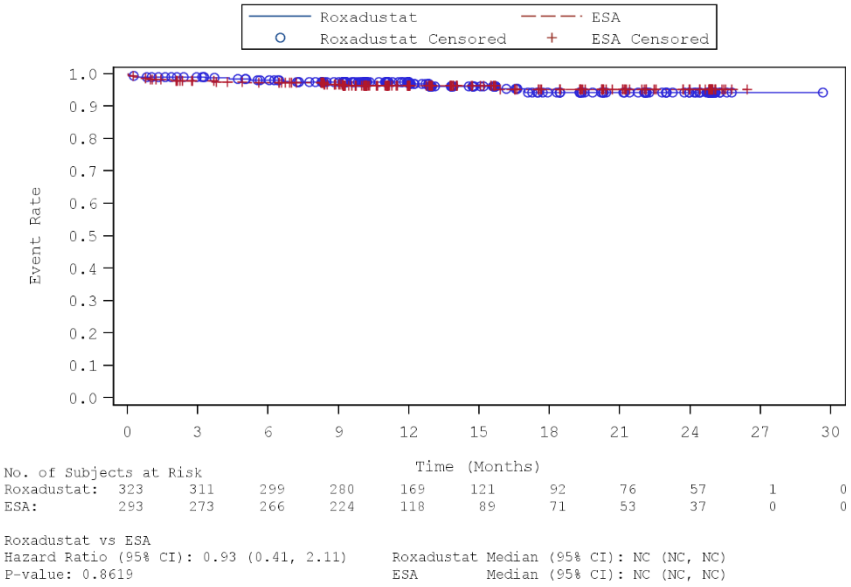


Abbildung Anhang 4G-492: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

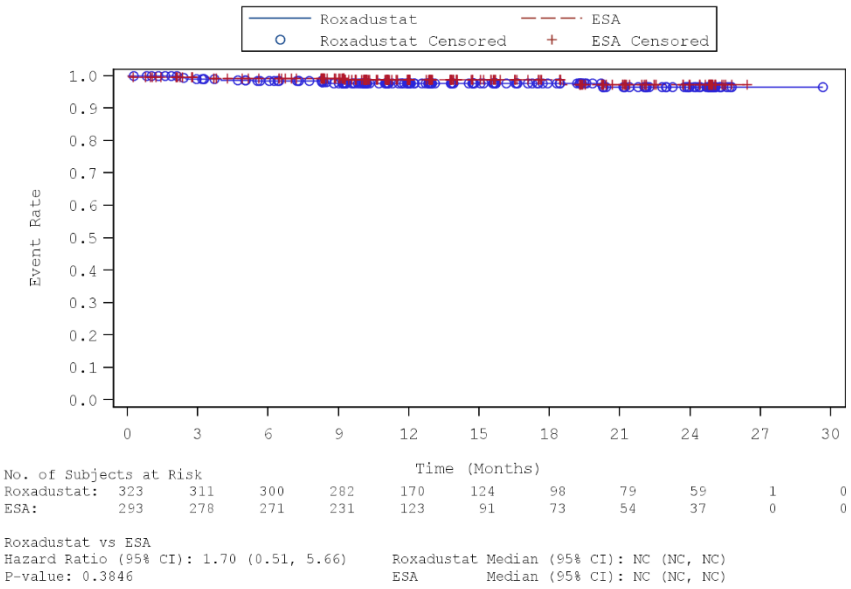


Abbildung Anhang 4G-493: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

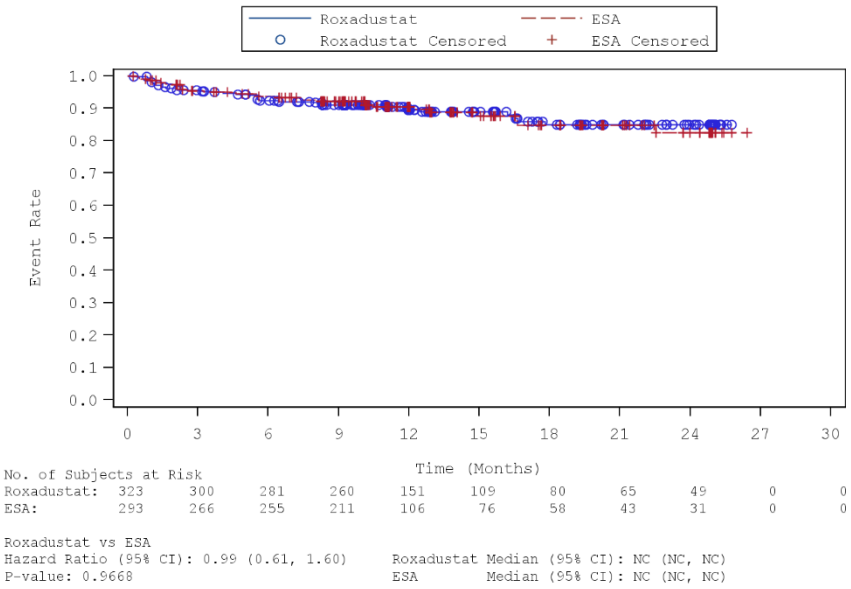


Abbildung Anhang 4G-494: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

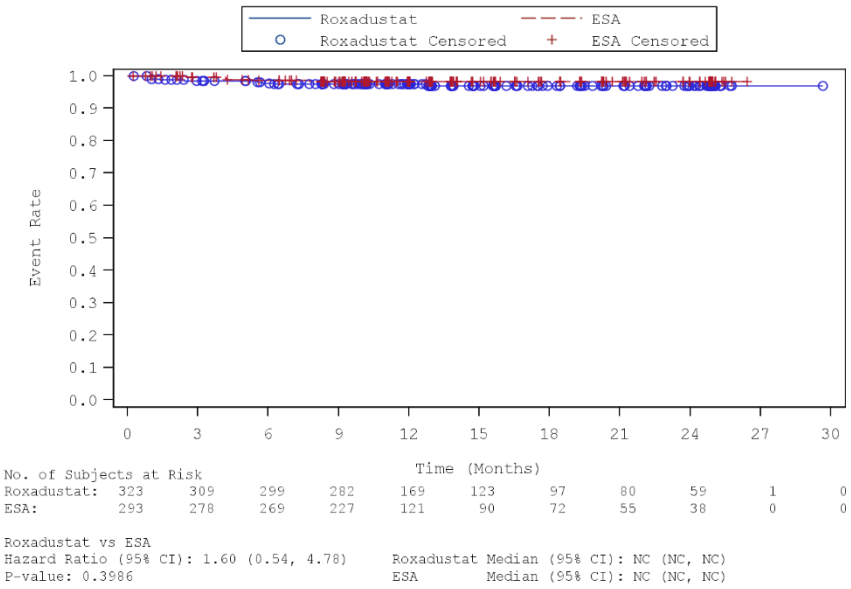


Abbildung Anhang 4G-495: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

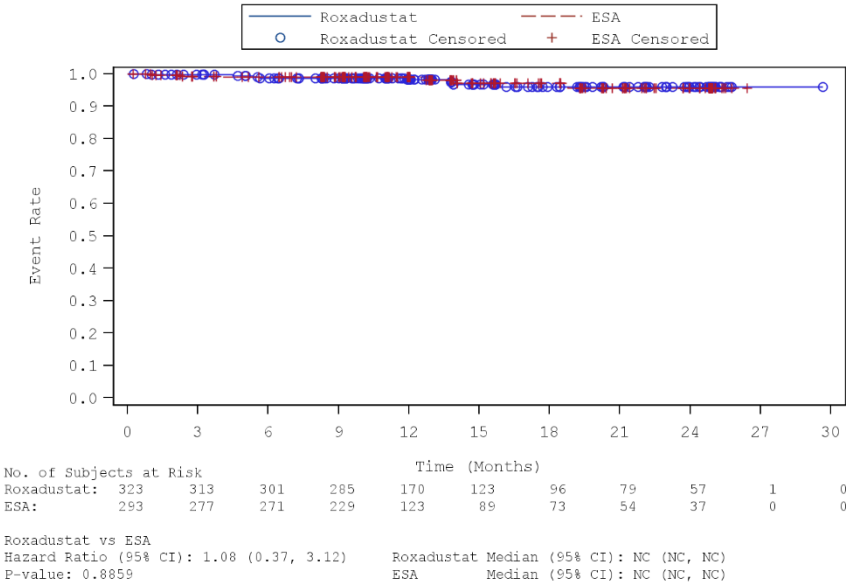


Abbildung Anhang 4G-496: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

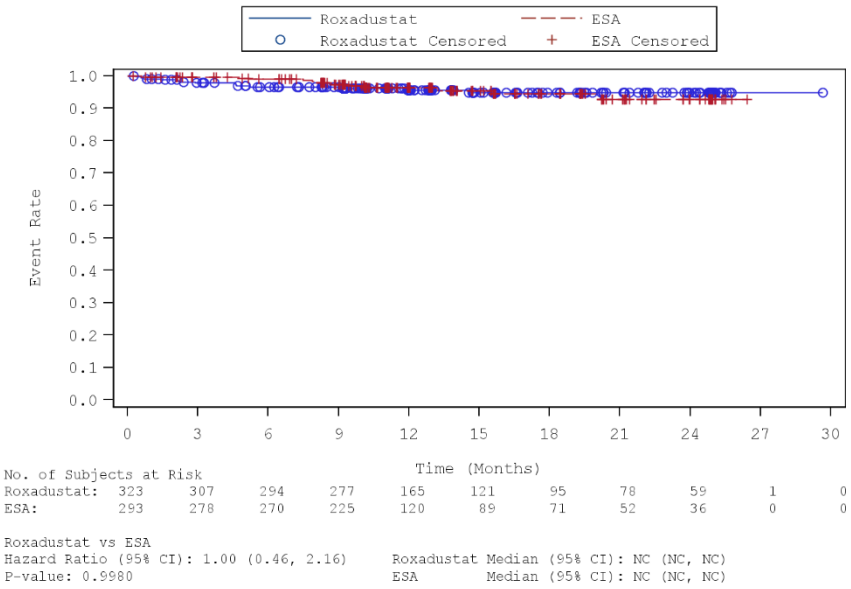


Abbildung Anhang 4G-497: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

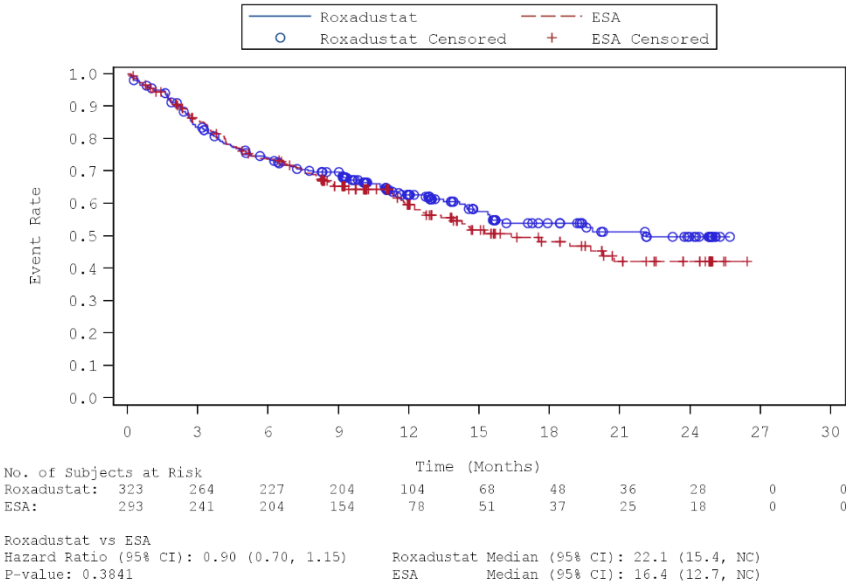


Abbildung Anhang 4G-498: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

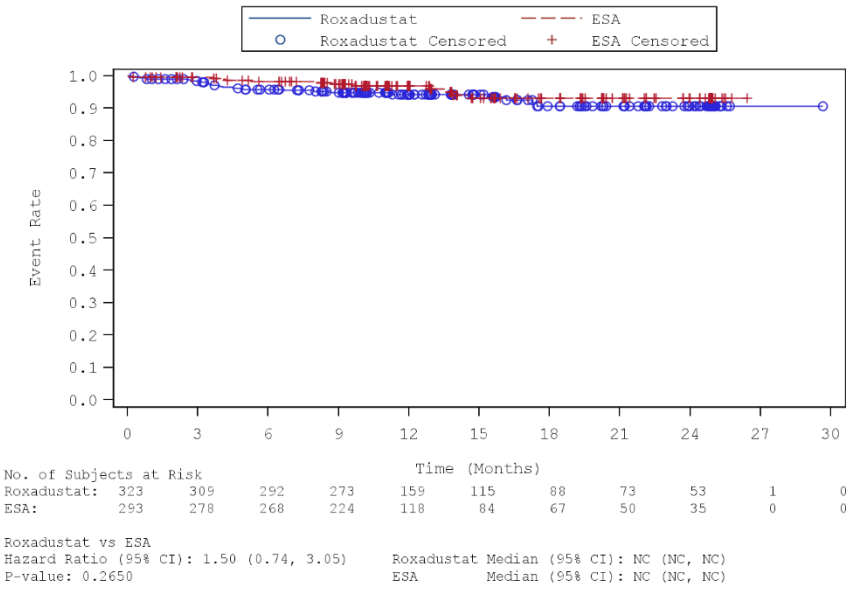


Abbildung Anhang 4G-499: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

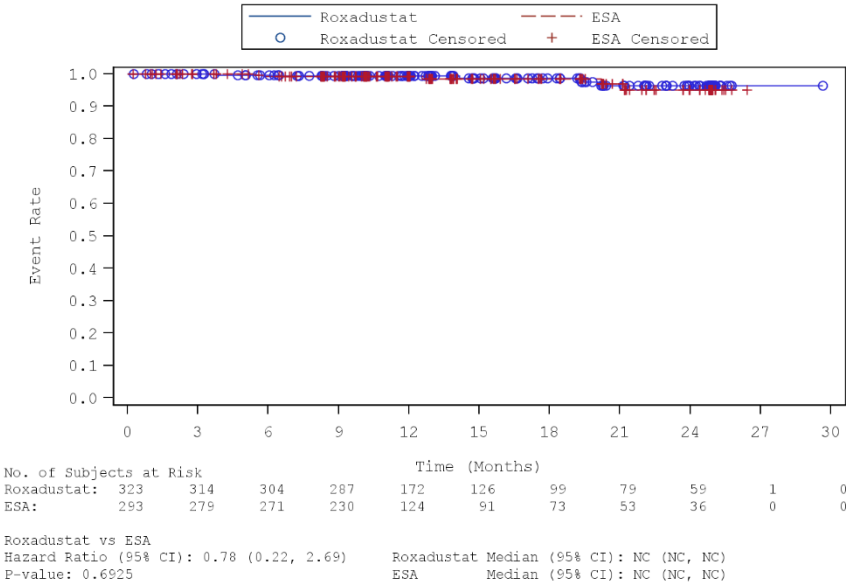


Abbildung Anhang 4G-500: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

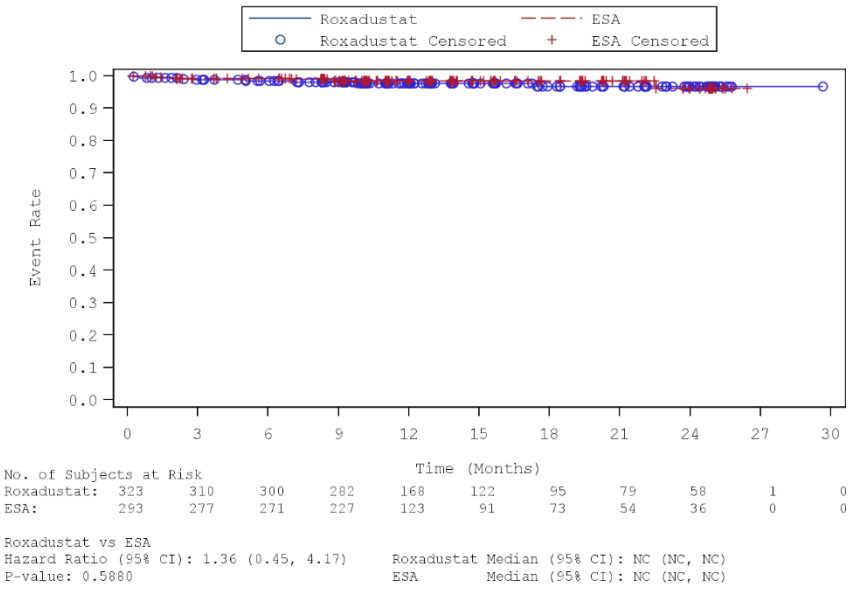


Abbildung Anhang 4G-501: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

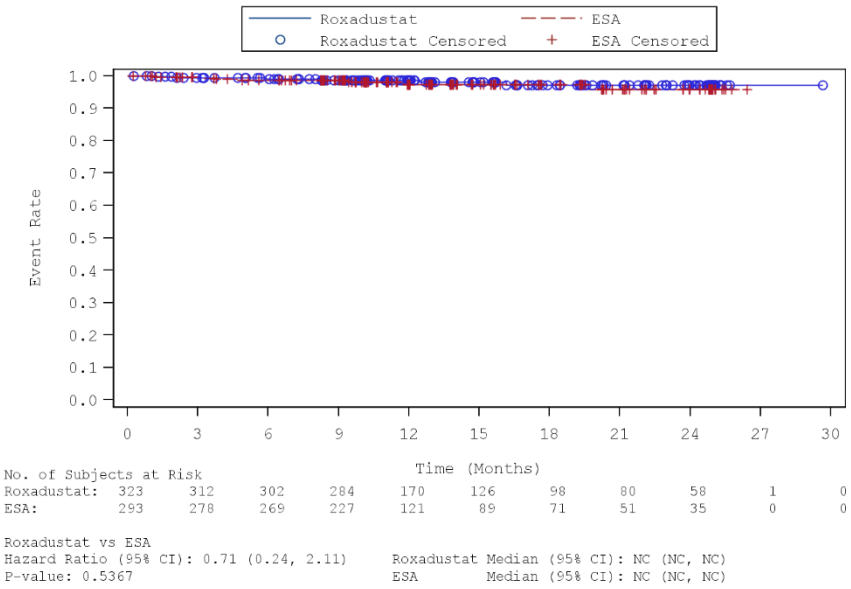


Abbildung Anhang 4G-502: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

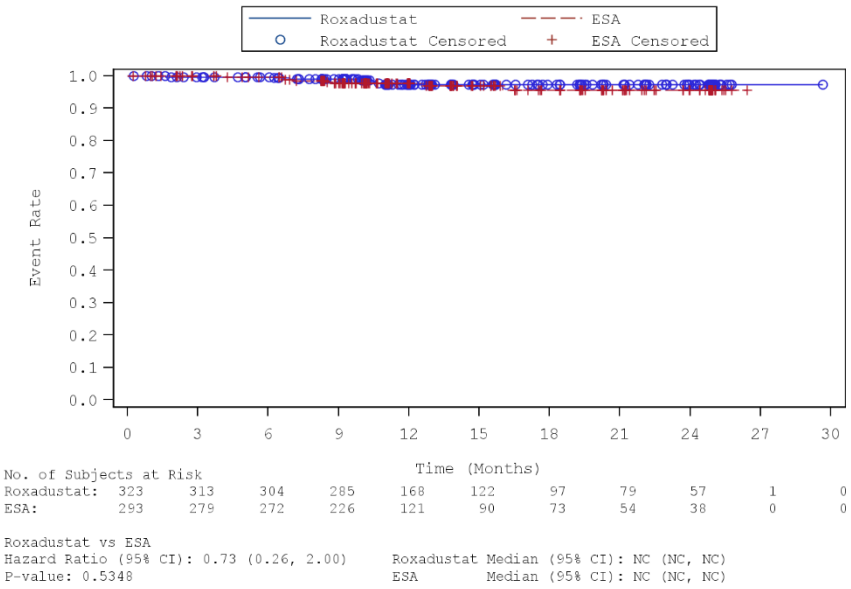


Abbildung Anhang 4G-503: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

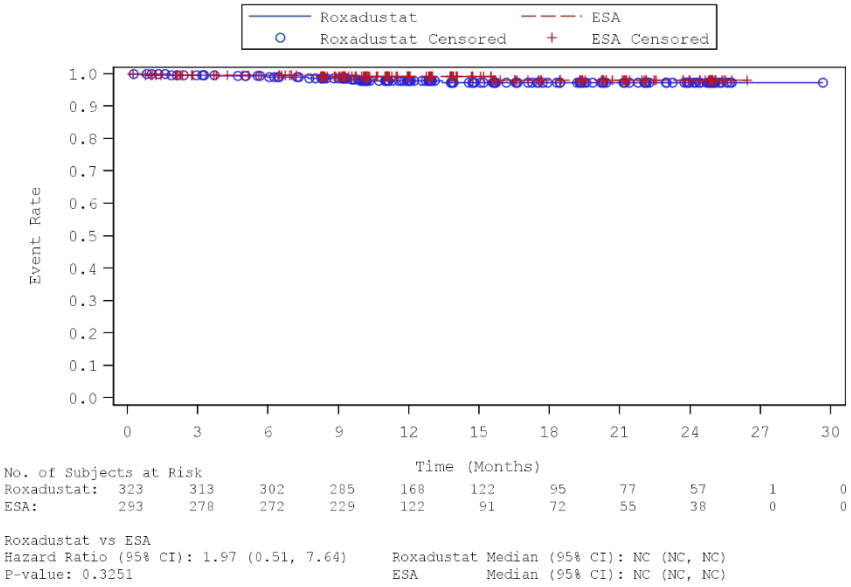


Abbildung Anhang 4G-504: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der unteren Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

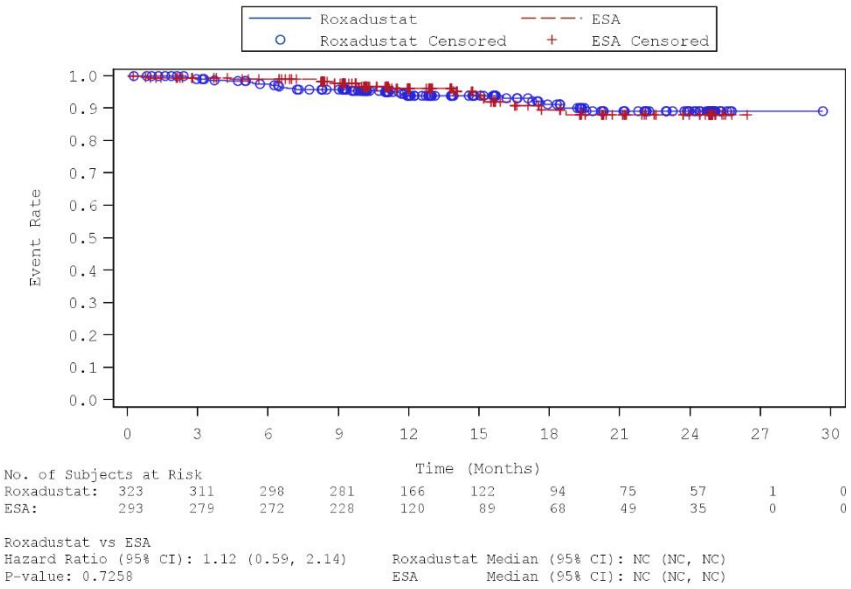


Abbildung Anhang 4G-505: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

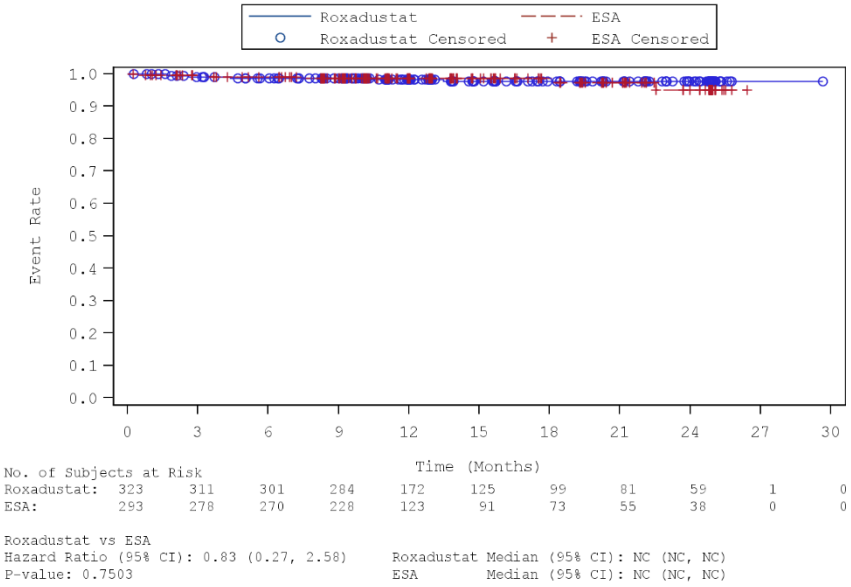


Abbildung Anhang 4G-506: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

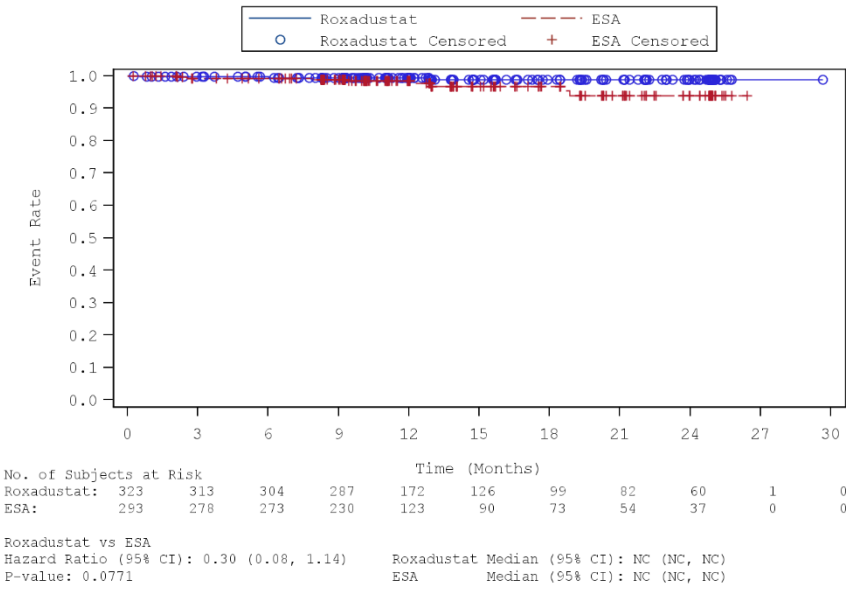


Abbildung Anhang 4G-507: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

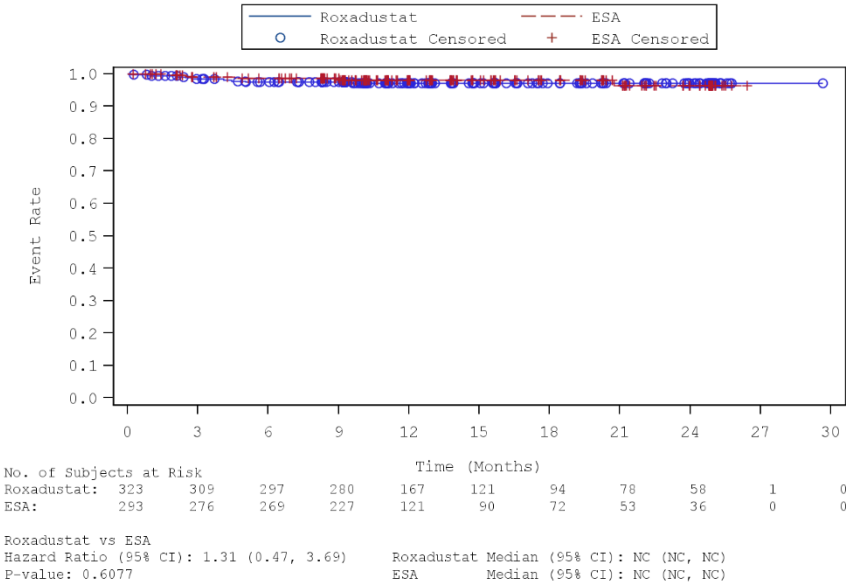


Abbildung Anhang 4G-508: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

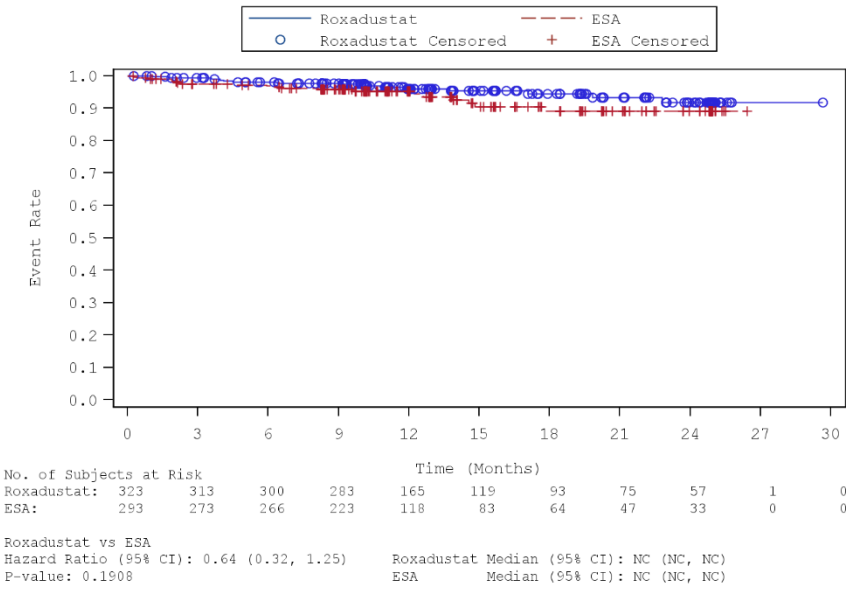


Abbildung Anhang 4G-509: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

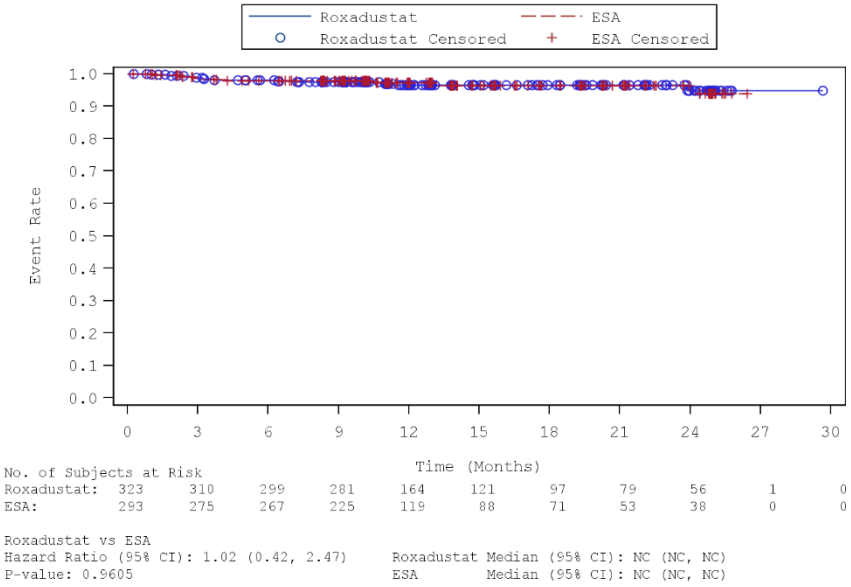


Abbildung Anhang 4G-510: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

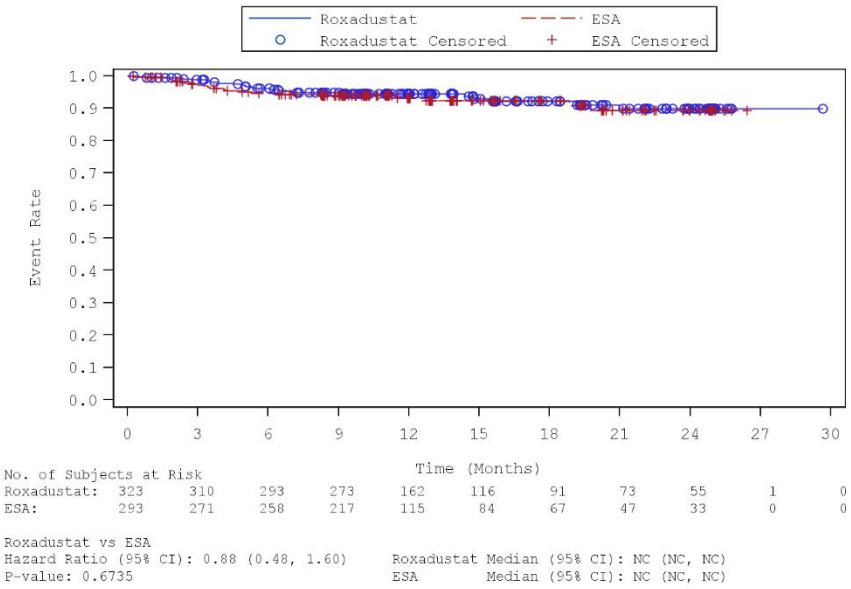


Abbildung Anhang 4G-511: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

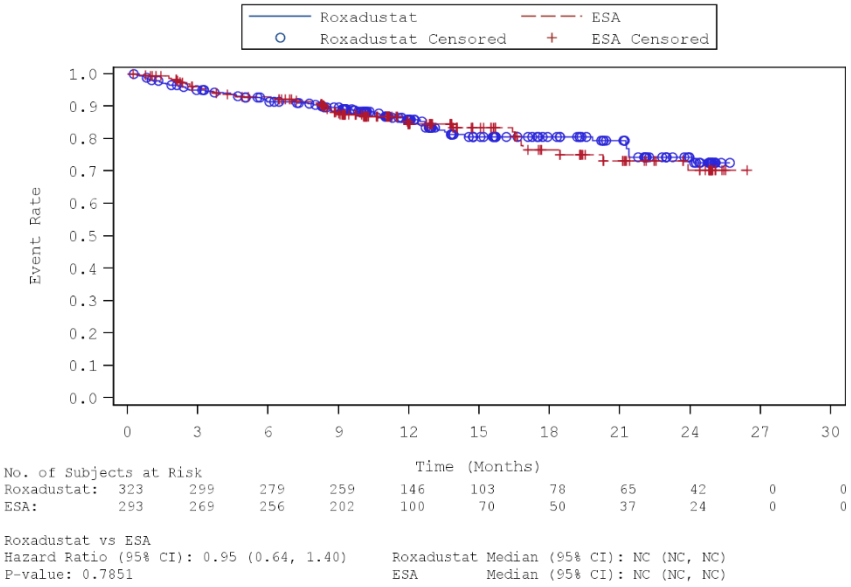


Abbildung Anhang 4G-512: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

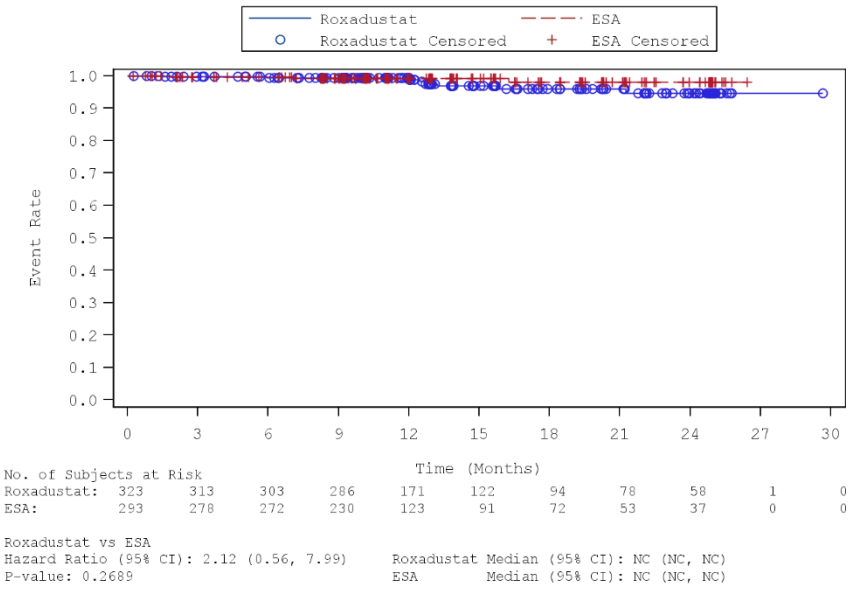


Abbildung Anhang 4G-513: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

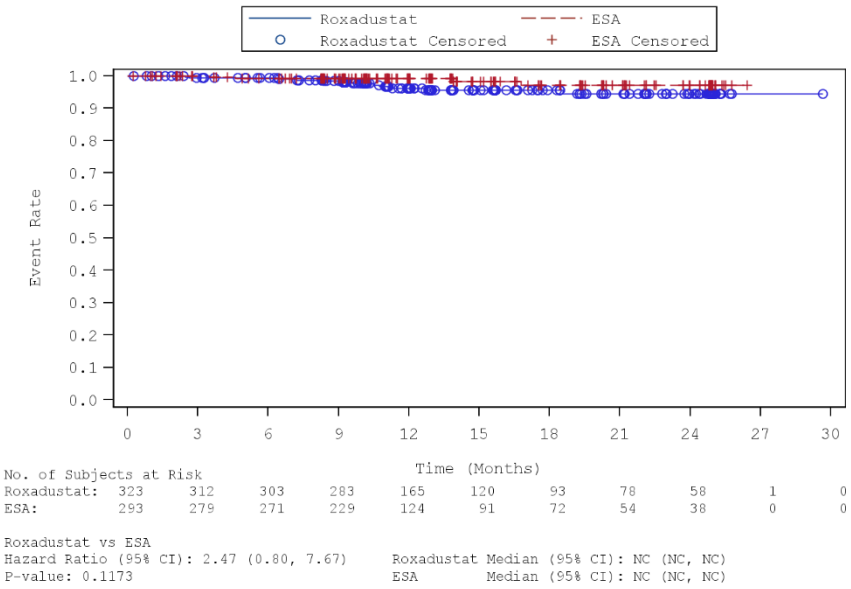


Abbildung Anhang 4G-514: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

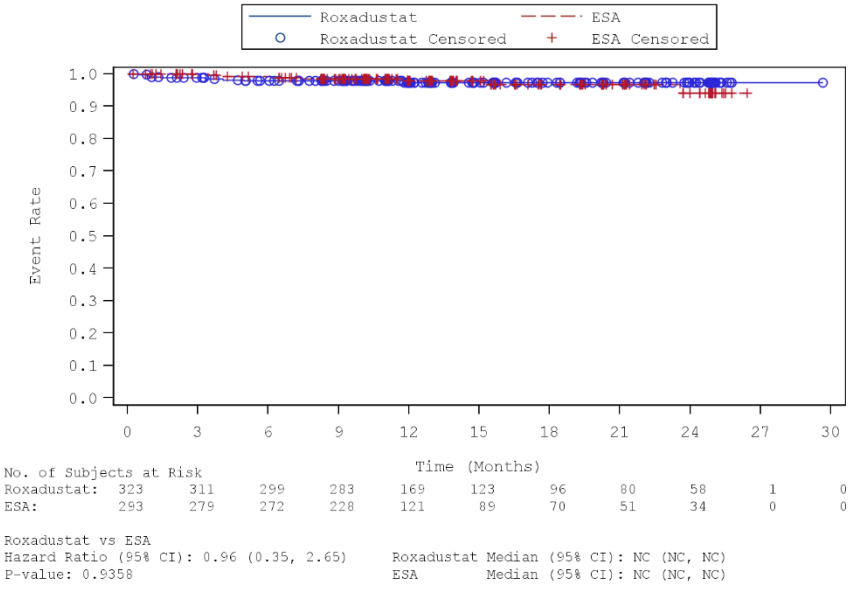


Abbildung Anhang 4G-515: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

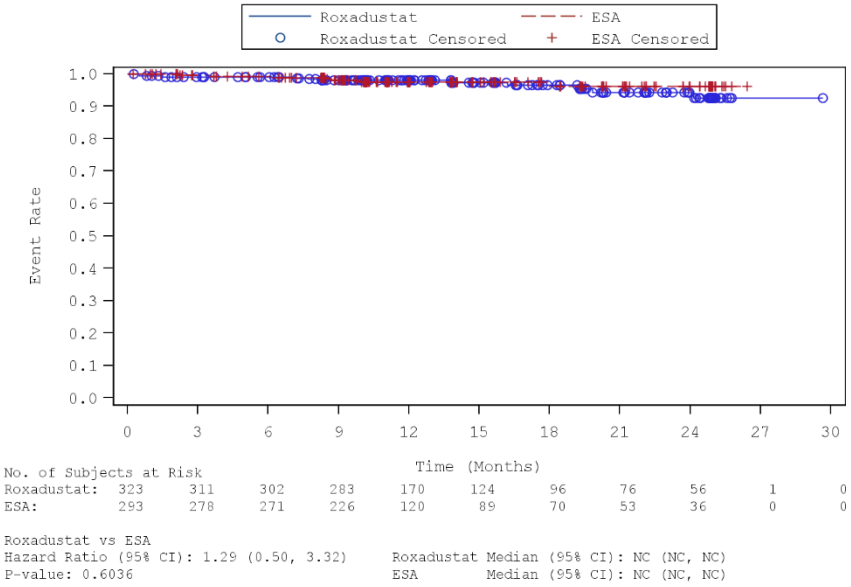


Abbildung Anhang 4G-516: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

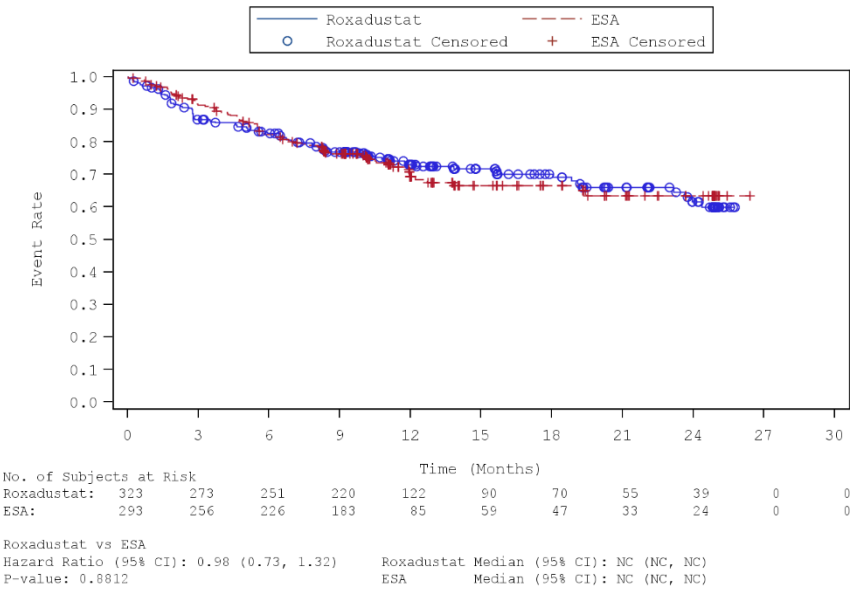


Abbildung Anhang 4G-517: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

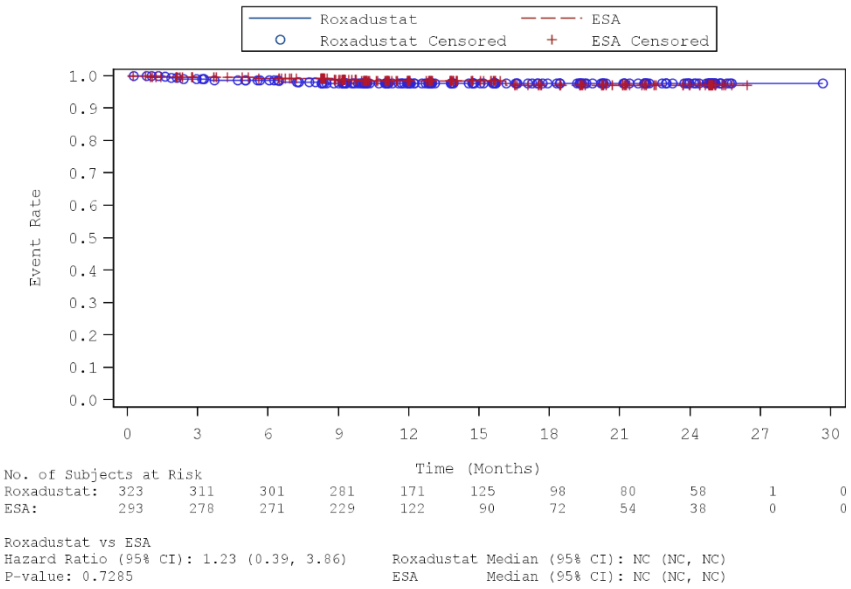


Abbildung Anhang 4G-518: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kalium im Blut erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

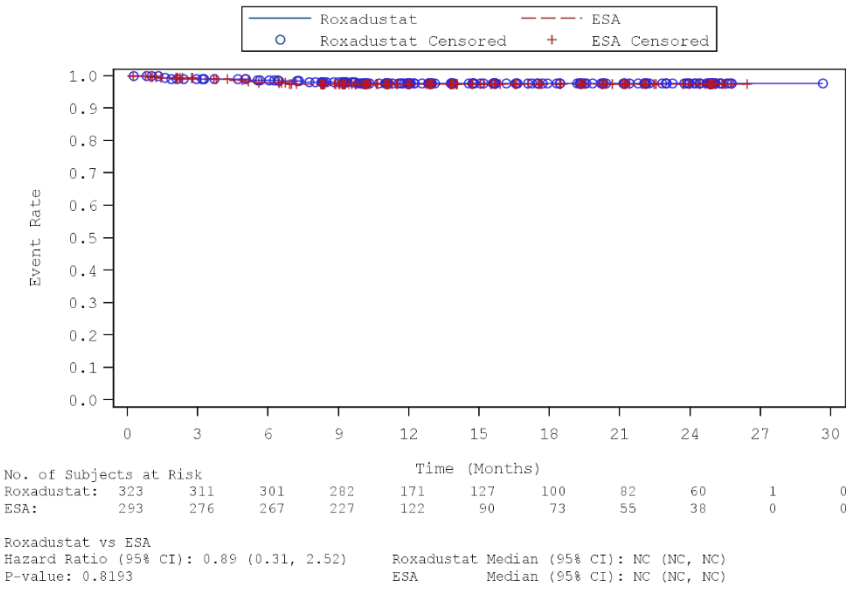


Abbildung Anhang 4G-519: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

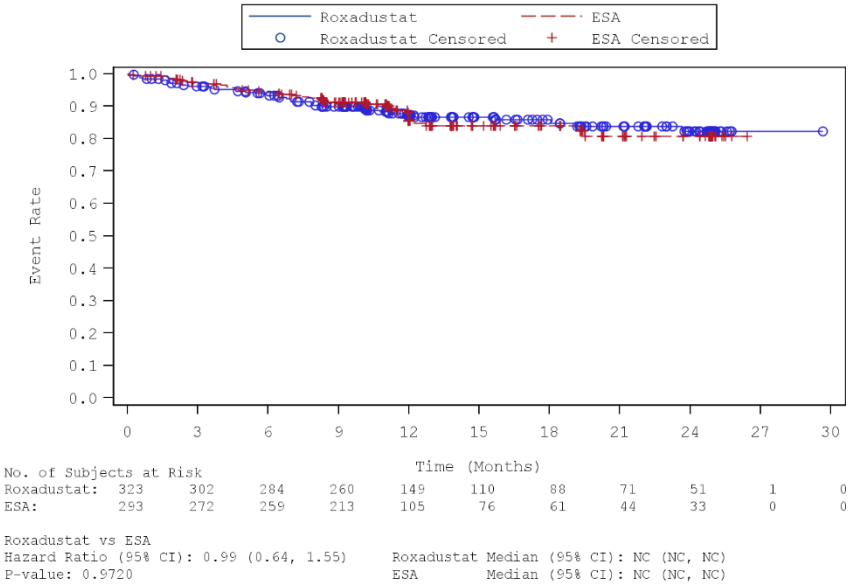


Abbildung Anhang 4G-520: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

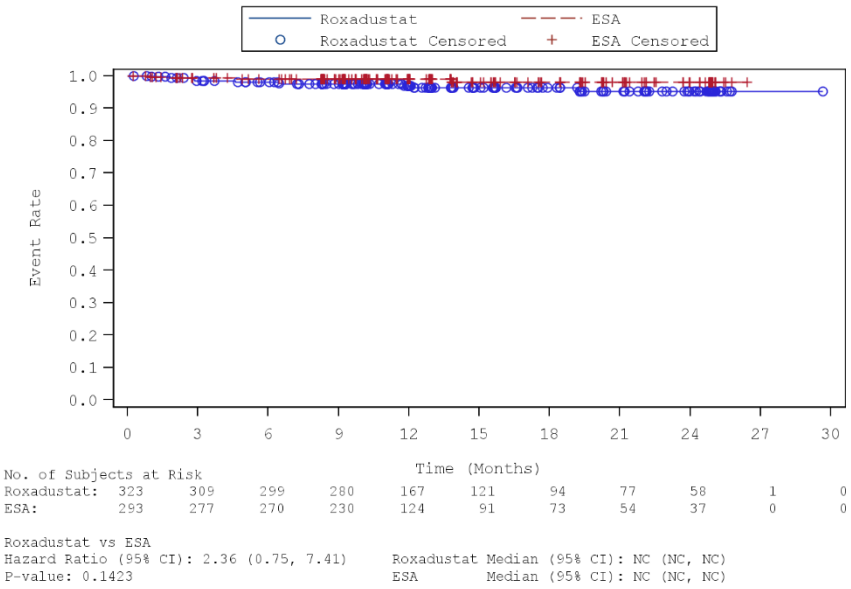


Abbildung Anhang 4G-521: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

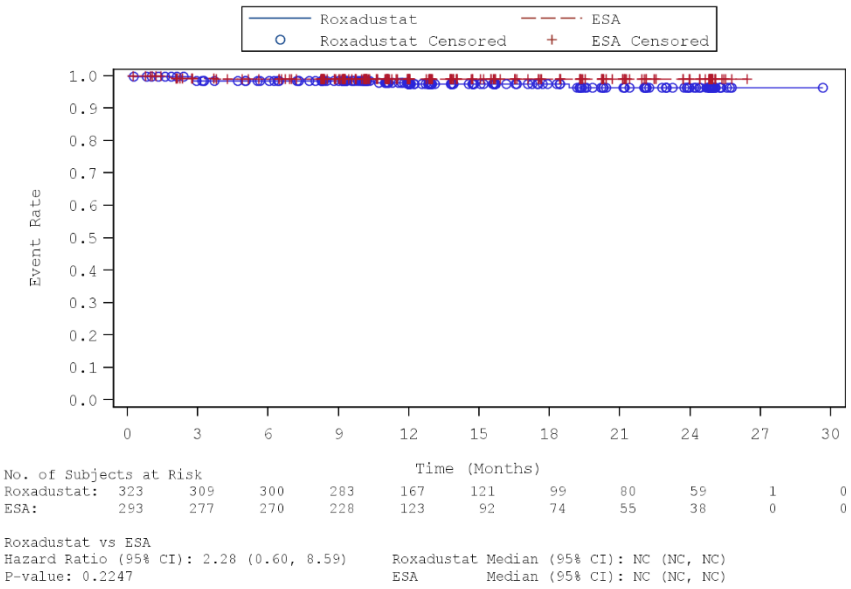


Abbildung Anhang 4G-522: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

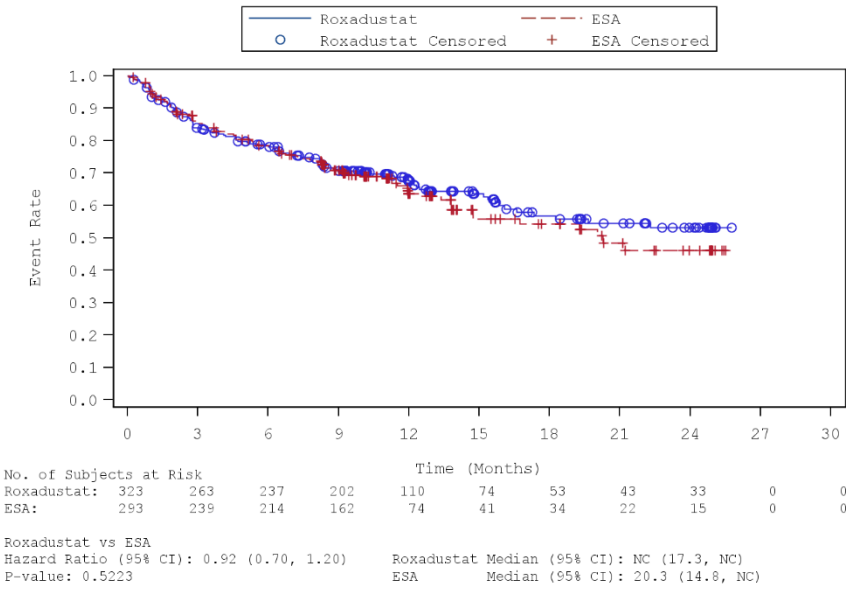


Abbildung Anhang 4G-523: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

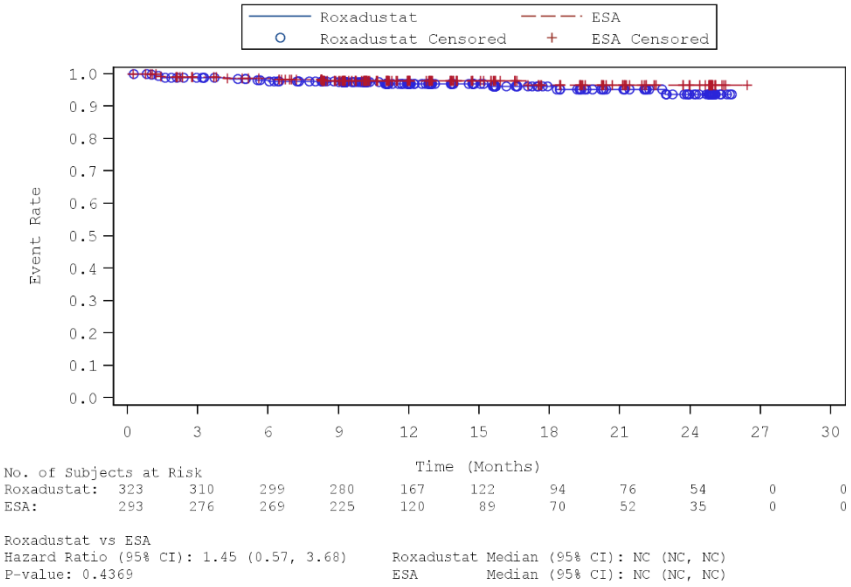


Abbildung Anhang 4G-524: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

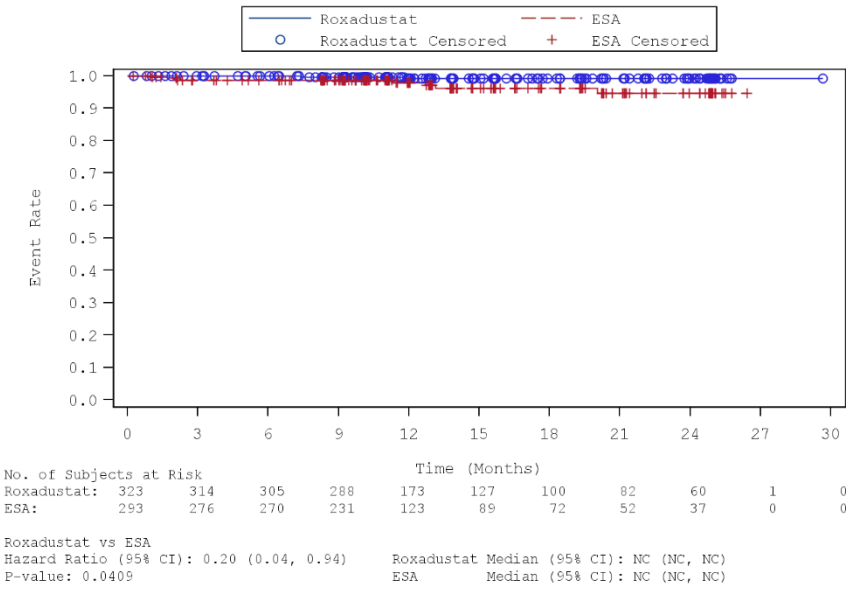


Abbildung Anhang 4G-525: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

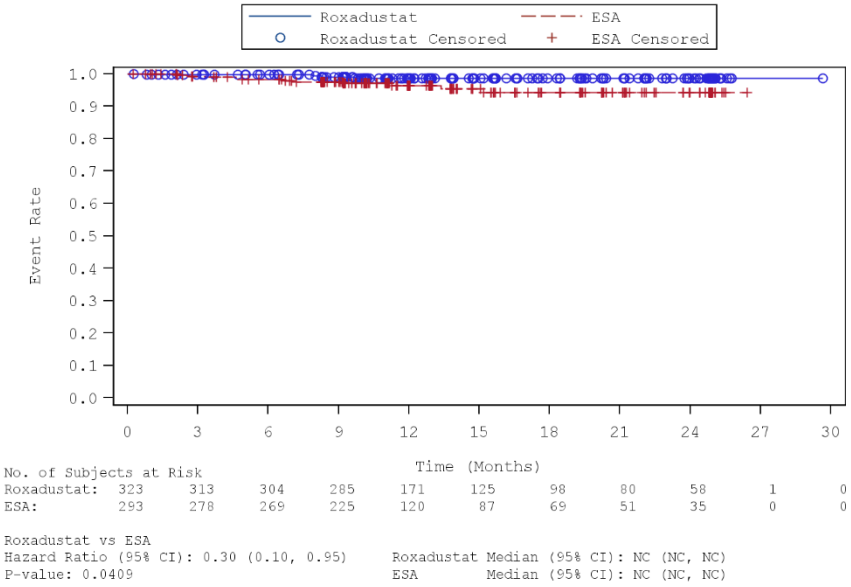


Abbildung Anhang 4G-526: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

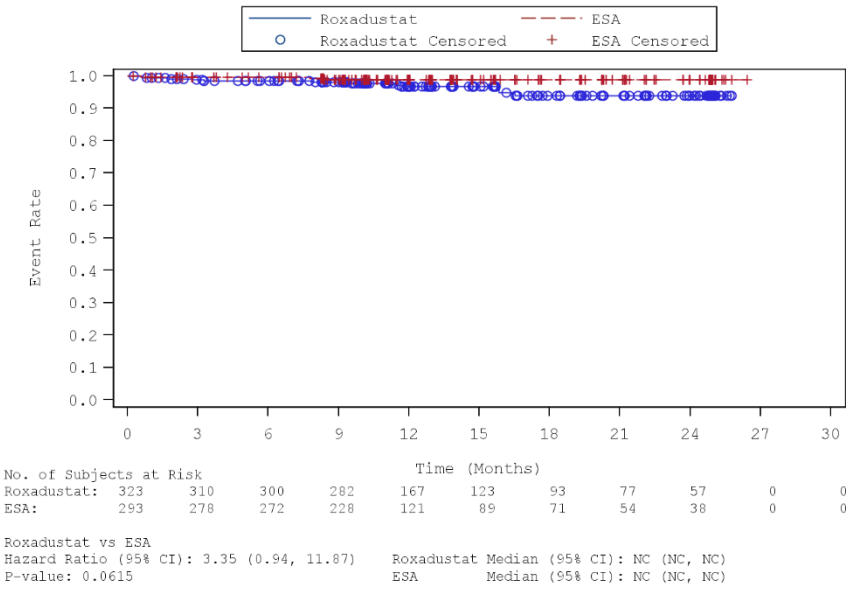


Abbildung Anhang 4G-527: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

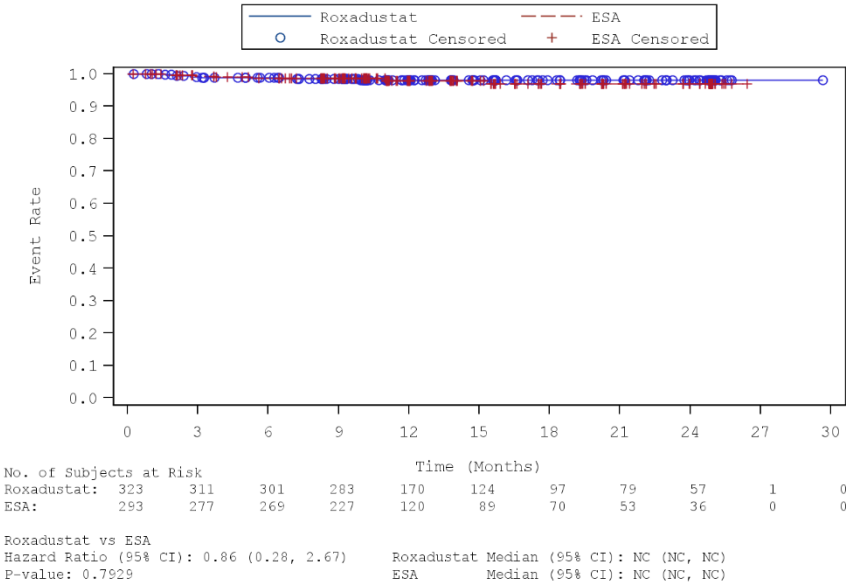


Abbildung Anhang 4G-528: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

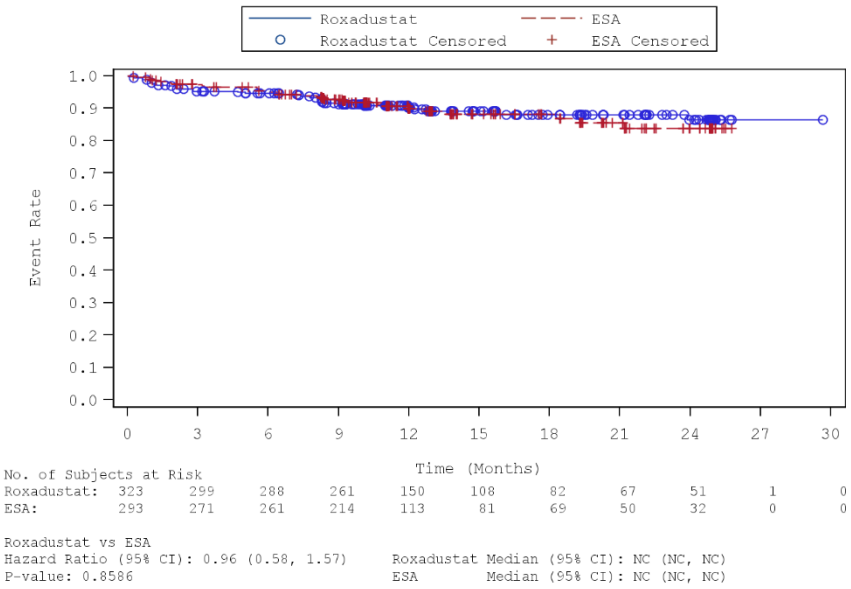


Abbildung Anhang 4G-529: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

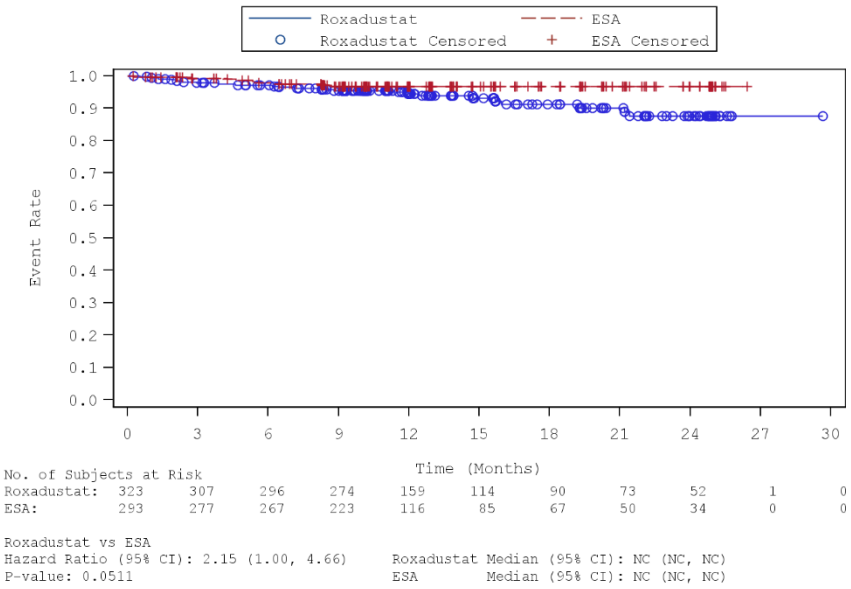


Abbildung Anhang 4G-530: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

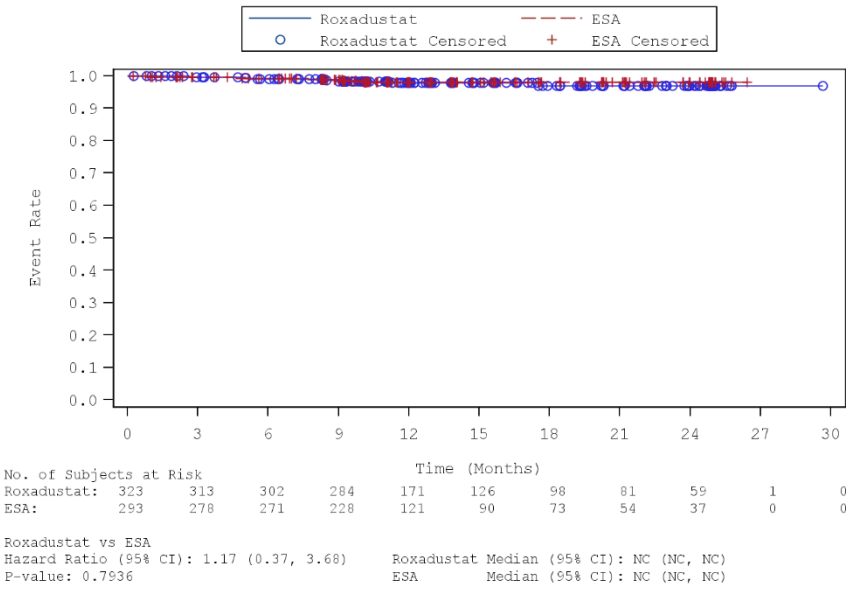


Abbildung Anhang 4G-531: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperurikämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

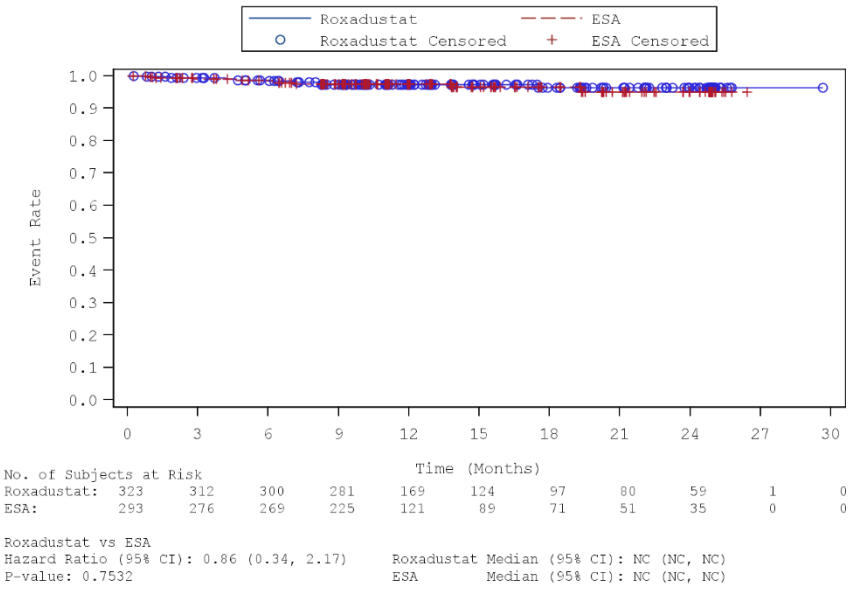


Abbildung Anhang 4G-532: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

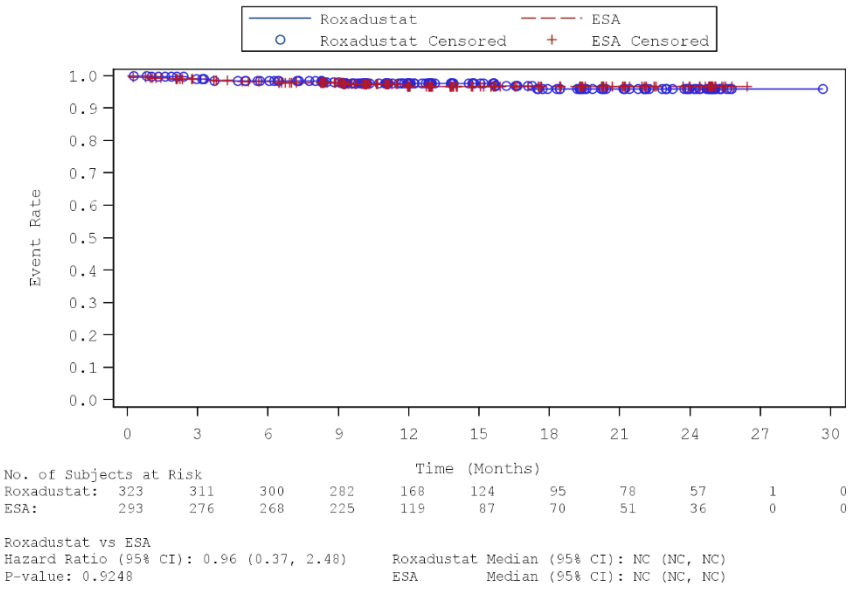


Abbildung Anhang 4G-533: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

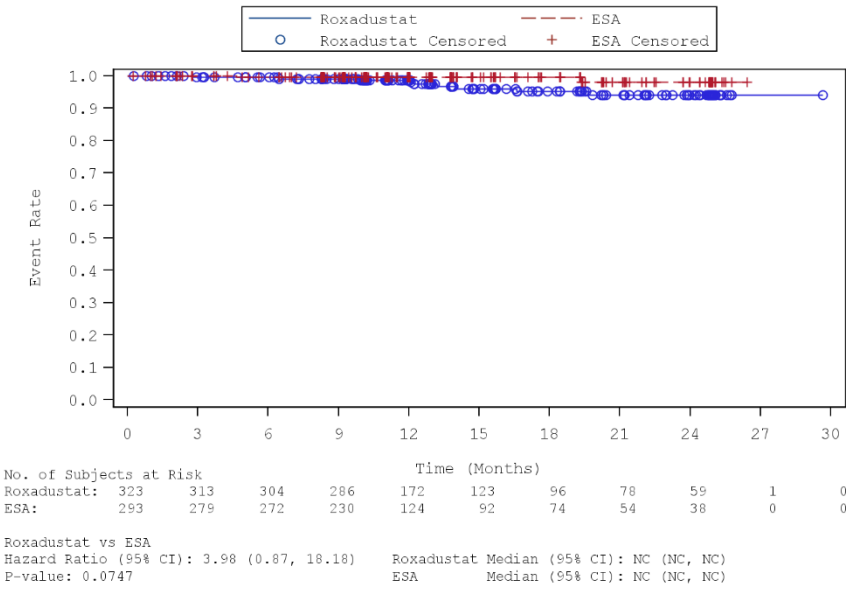


Abbildung Anhang 4G-534: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

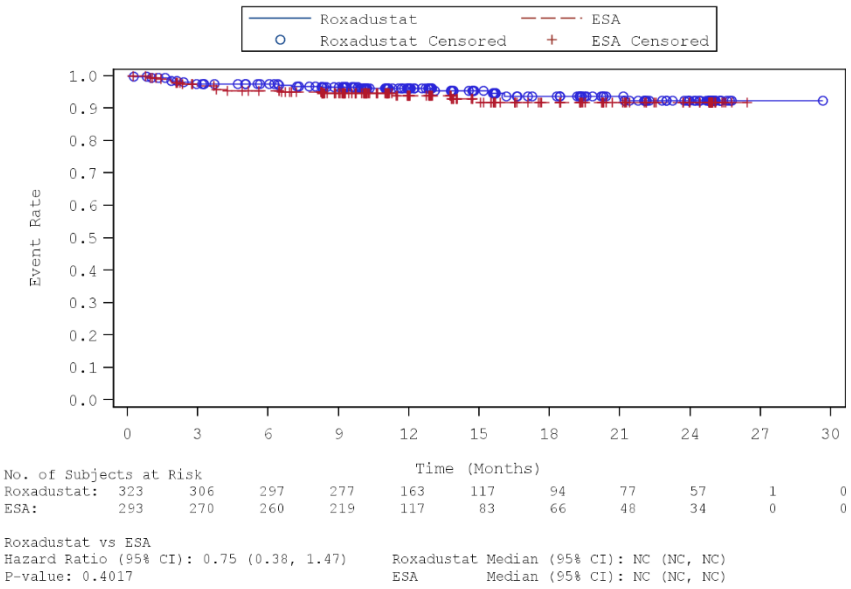


Abbildung Anhang 4G-535: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

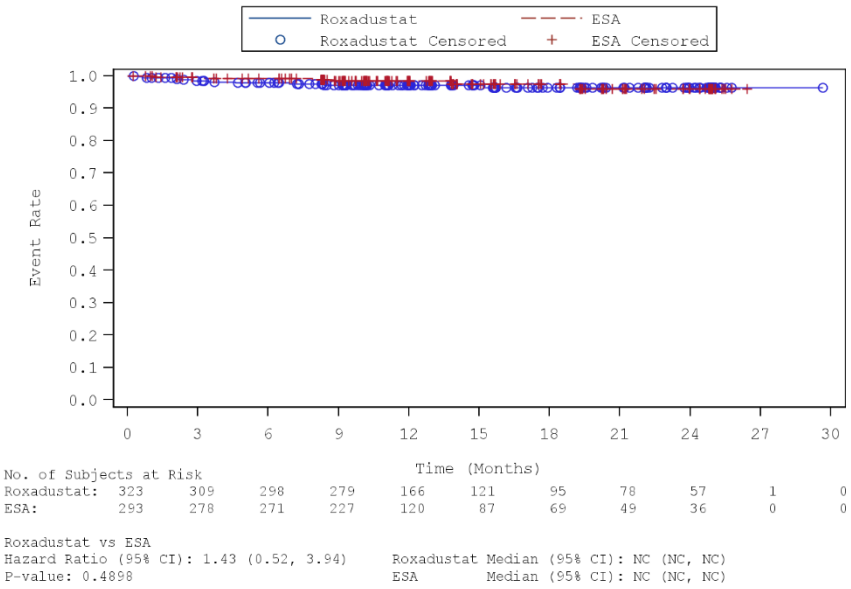


Abbildung Anhang 4G-536: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Metabolische Azidose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

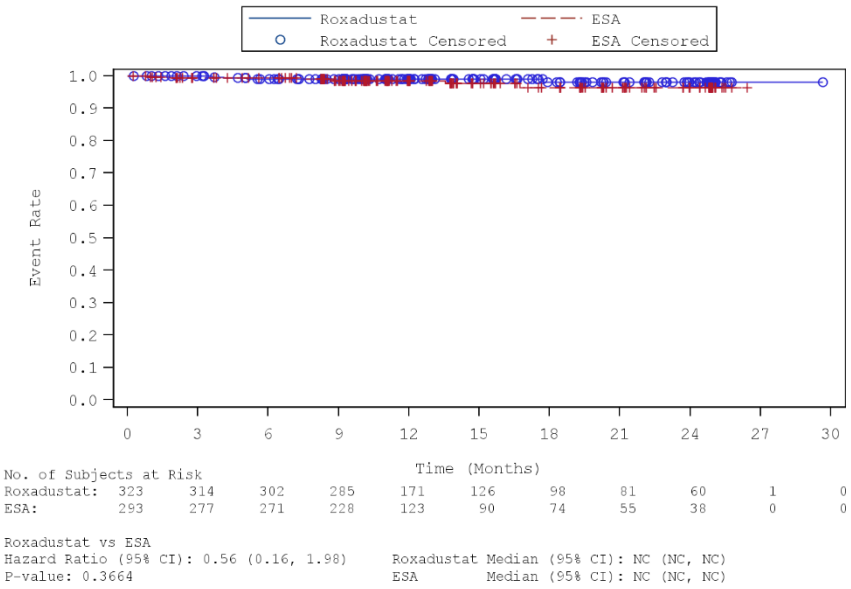


Abbildung Anhang 4G-537: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

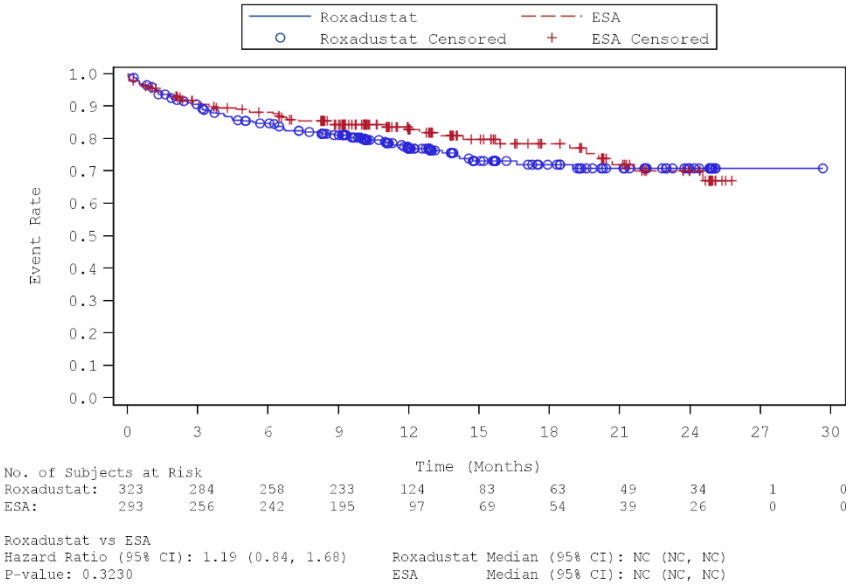


Abbildung Anhang 4G-538: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

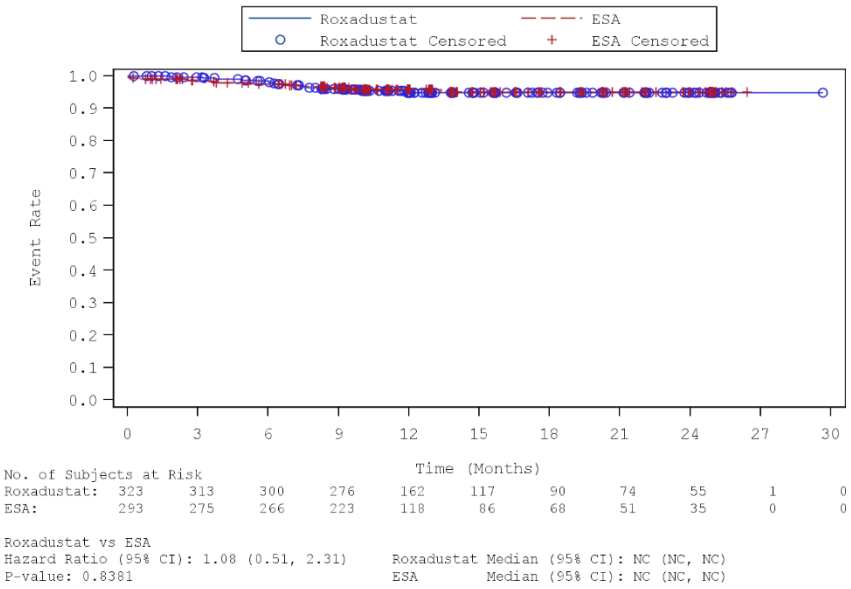


Abbildung Anhang 4G-539: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

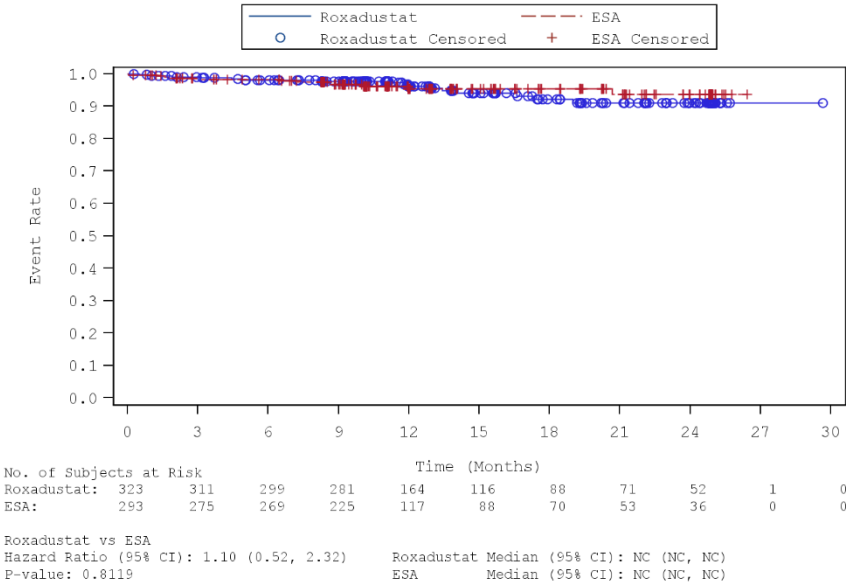


Abbildung Anhang 4G-540: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

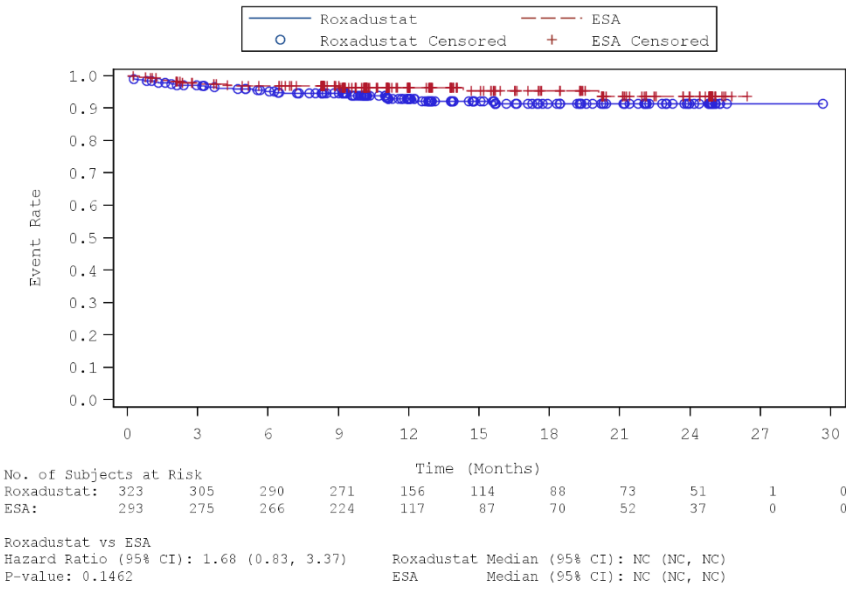


Abbildung Anhang 4G-541: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

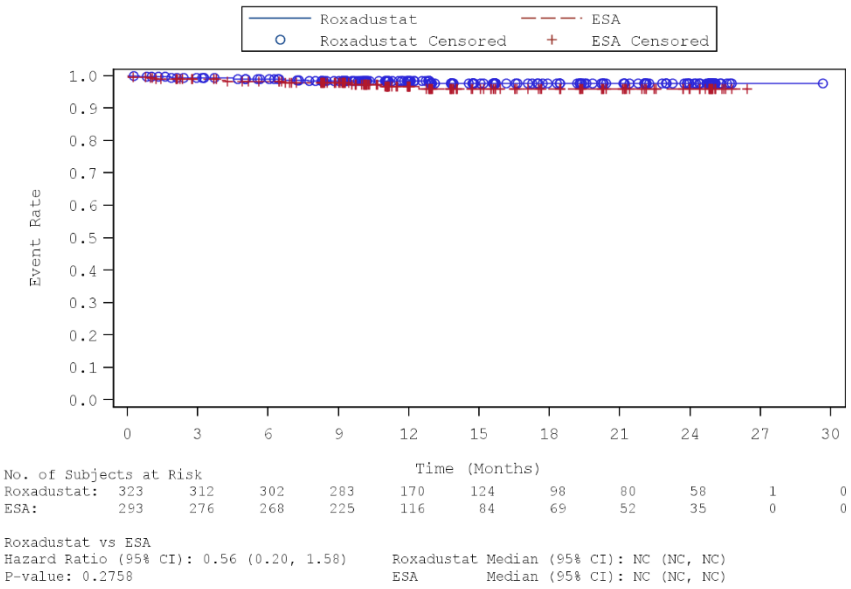


Abbildung Anhang 4G-542: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

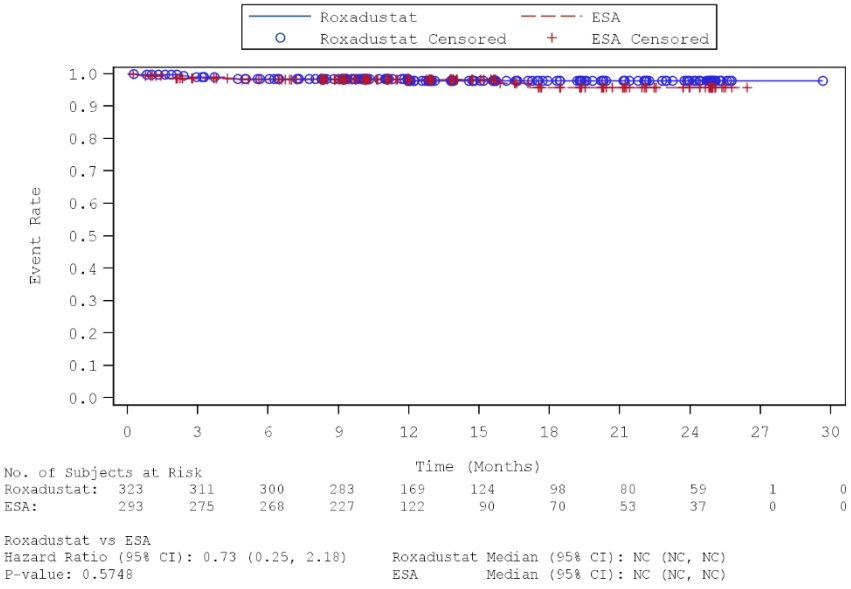


Abbildung Anhang 4G-543: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

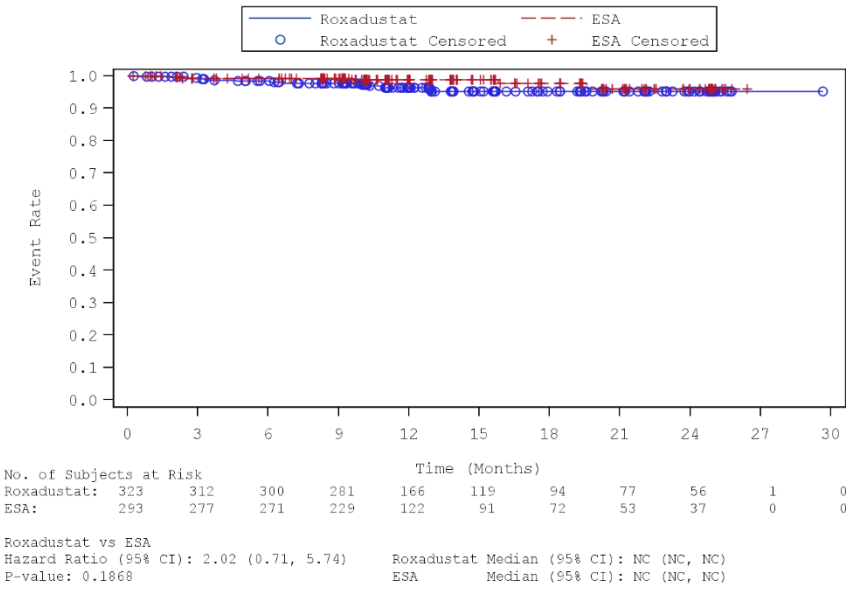


Abbildung Anhang 4G-544: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

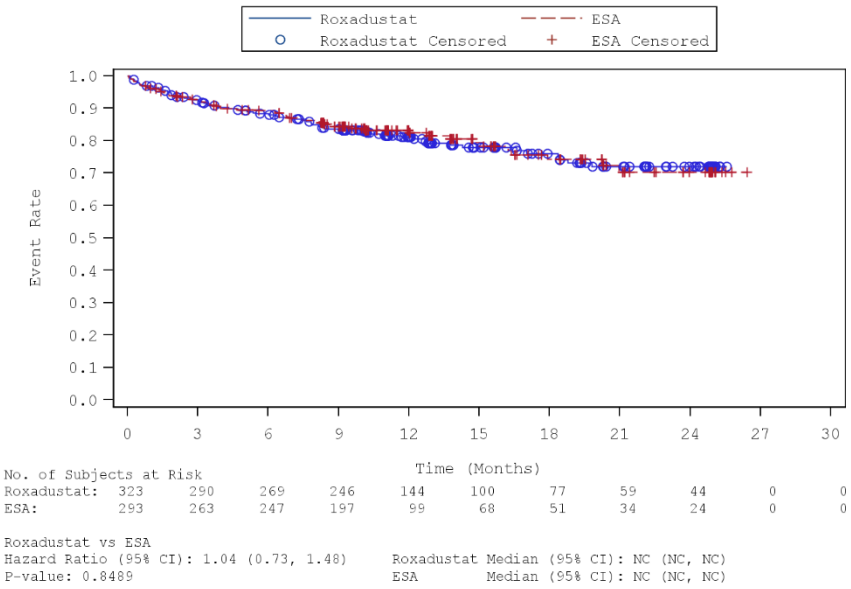


Abbildung Anhang 4G-545: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

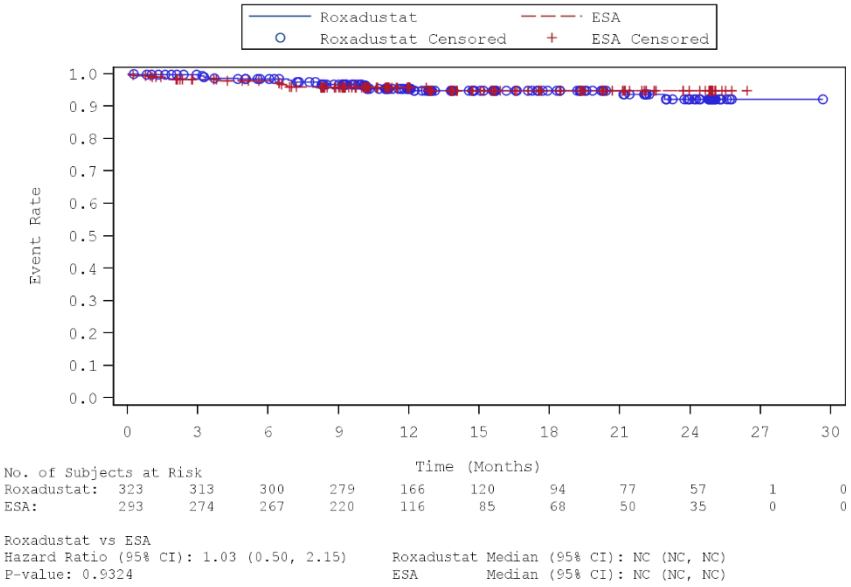


Abbildung Anhang 4G-546: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

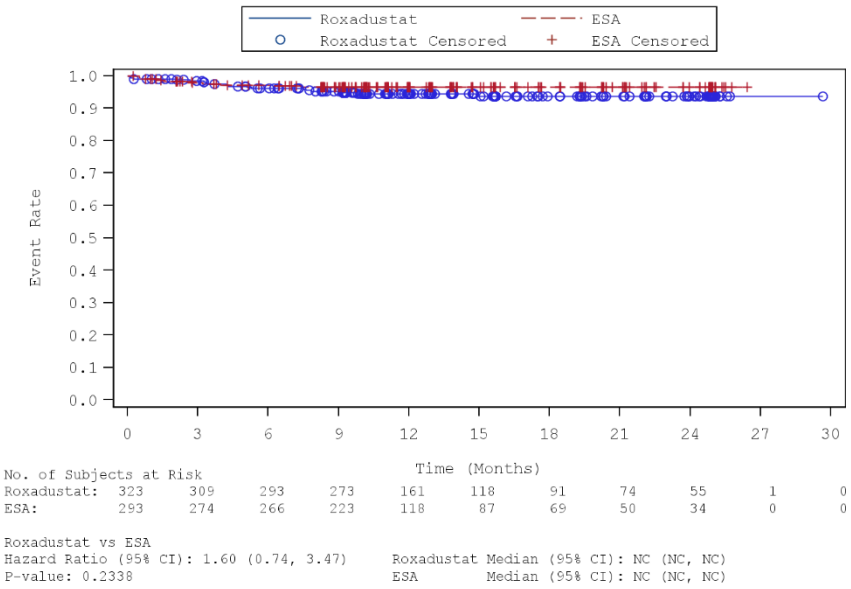


Abbildung Anhang 4G-547: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

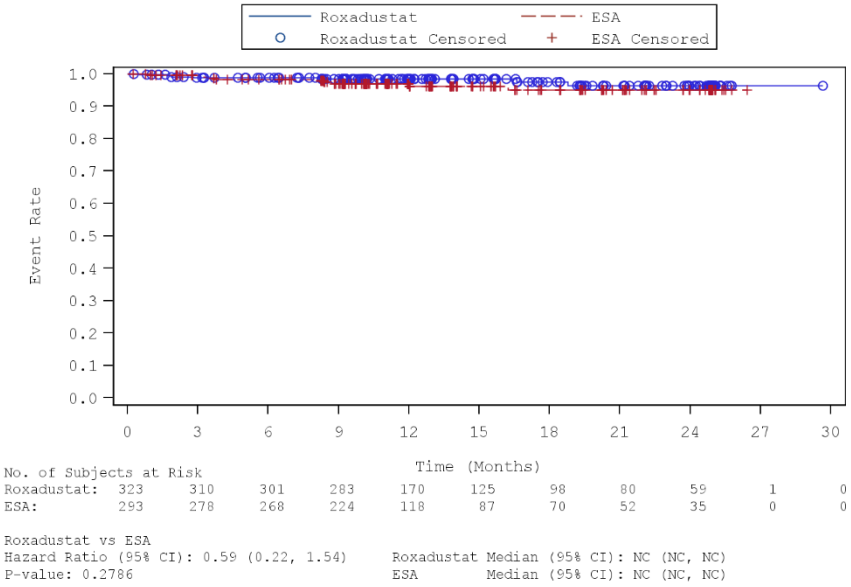


Abbildung Anhang 4G-548: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

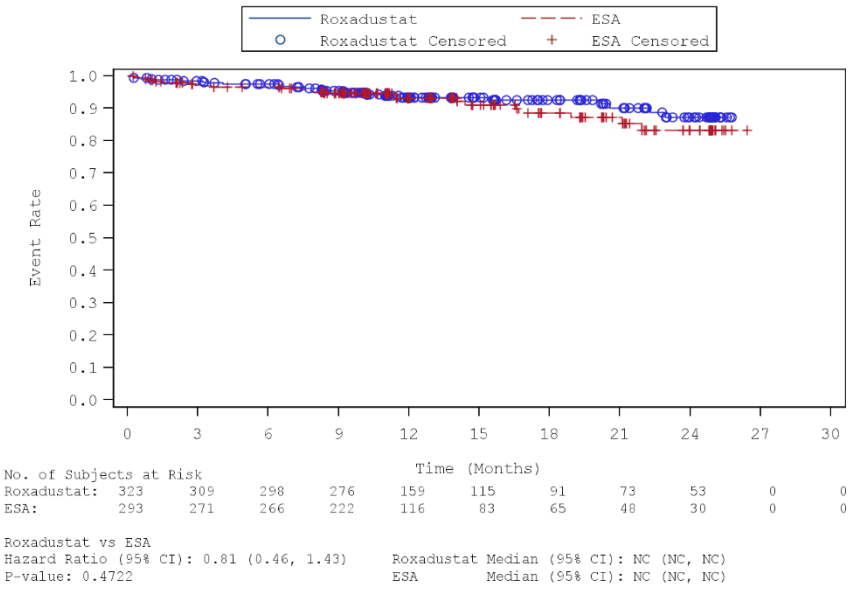


Abbildung Anhang 4G-549: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

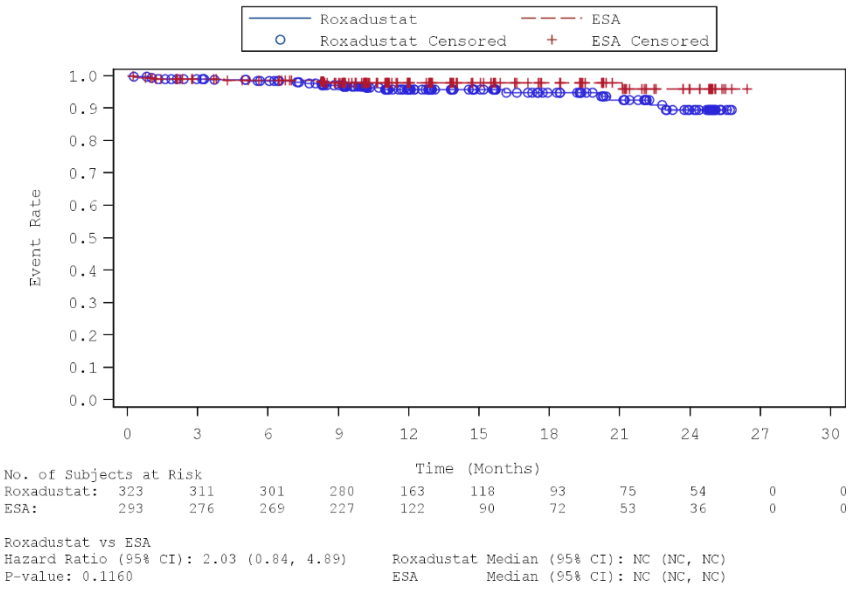


Abbildung Anhang 4G-550: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

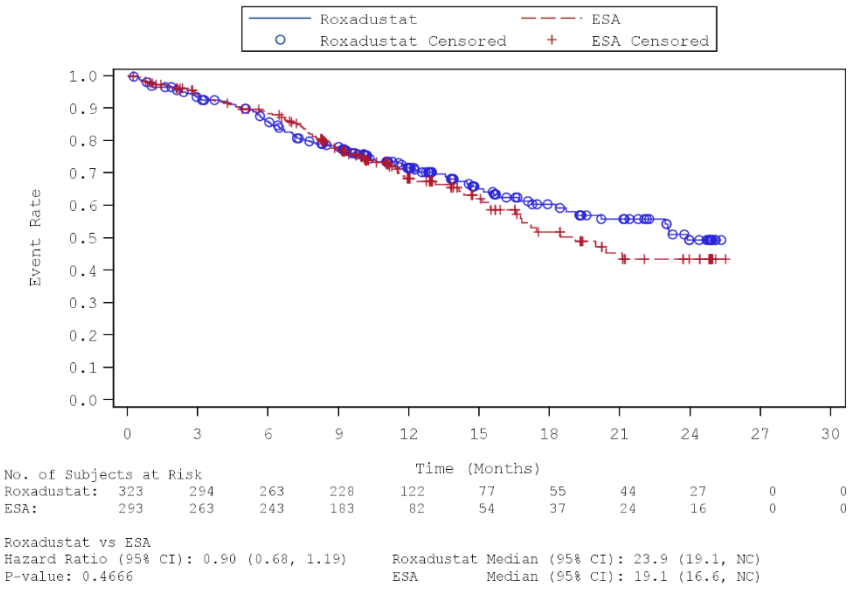


Abbildung Anhang 4G-551: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

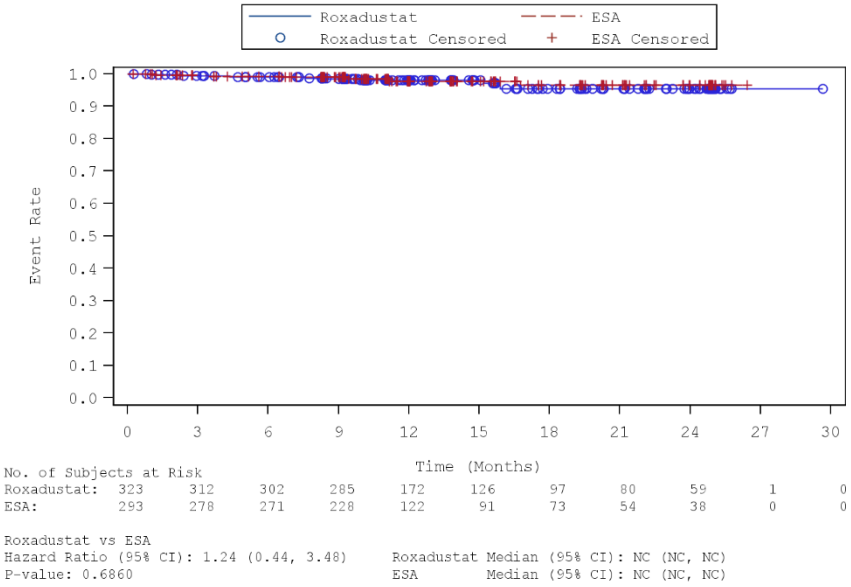


Abbildung Anhang 4G-552: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Akute Nierenschädigung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

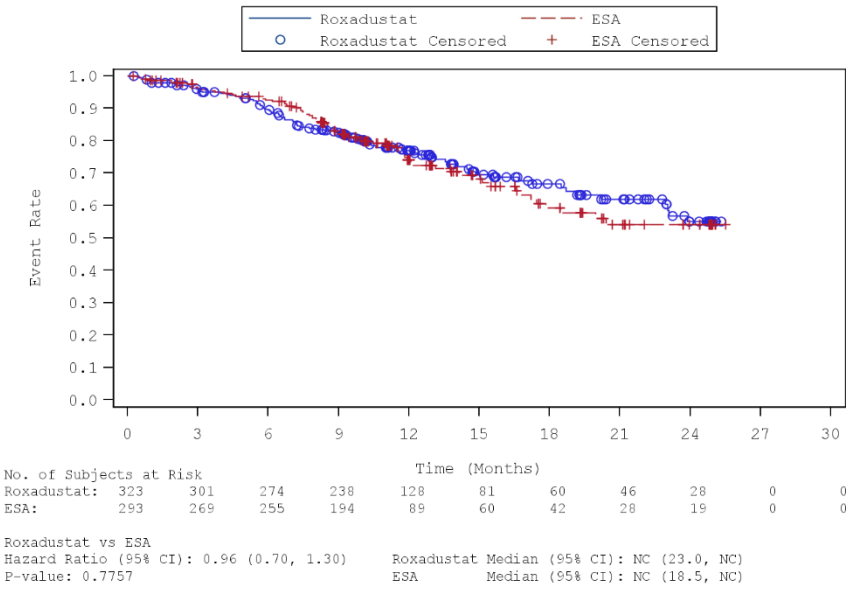


Abbildung Anhang 4G-553: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

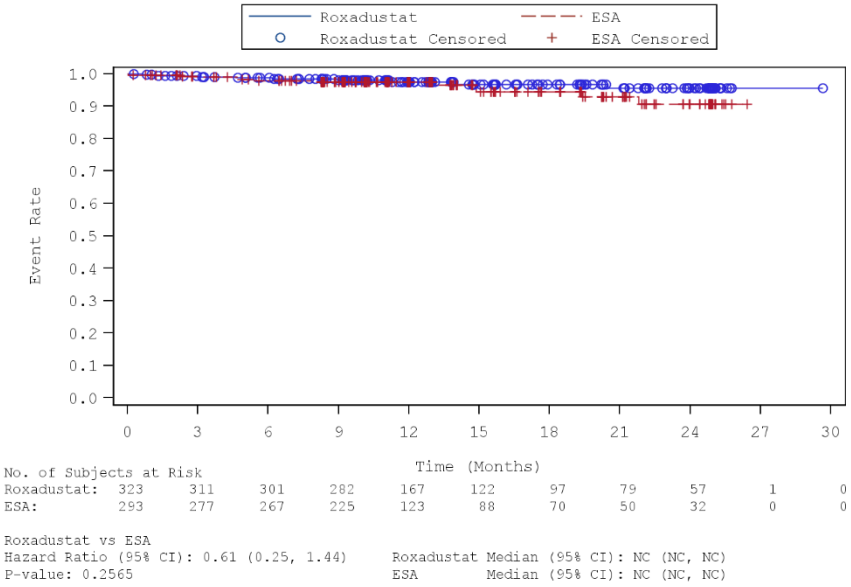


Abbildung Anhang 4G-554: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

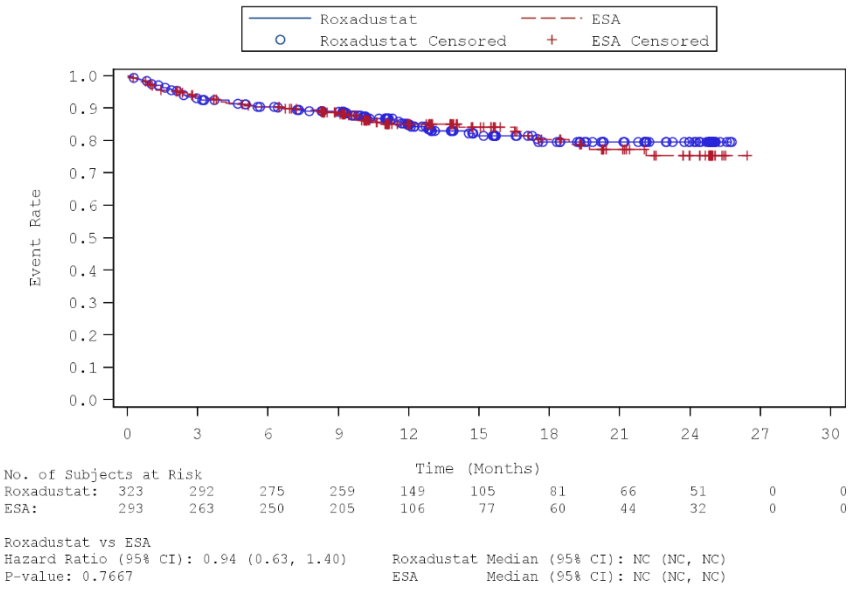


Abbildung Anhang 4G-555: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

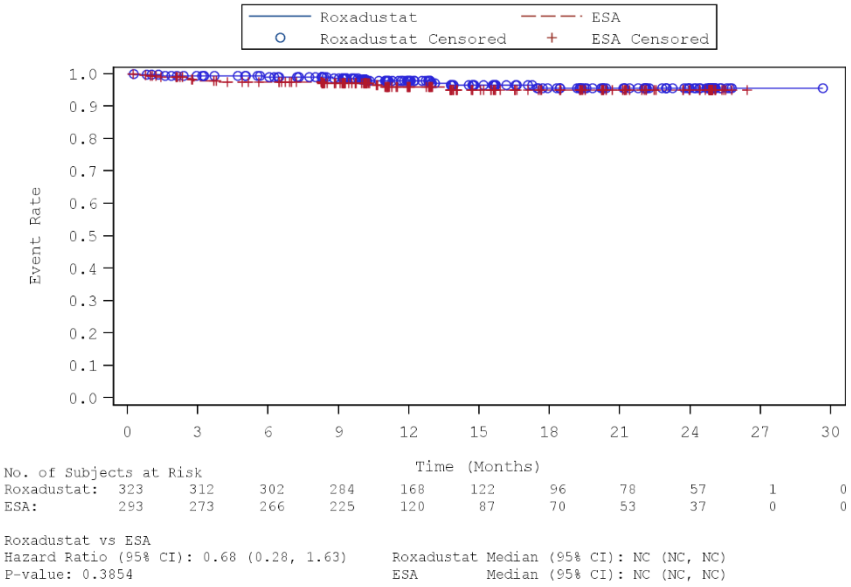


Abbildung Anhang 4G-556: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

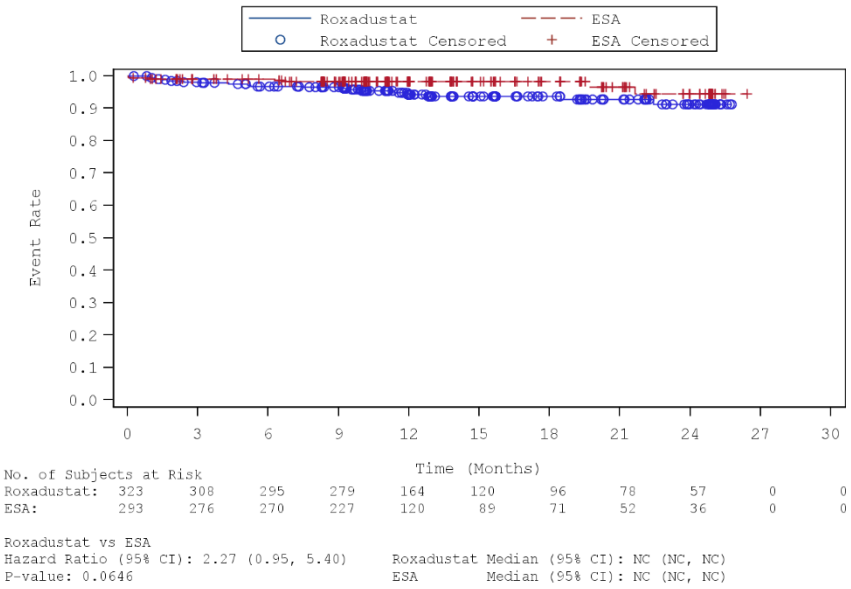


Abbildung Anhang 4G-557: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

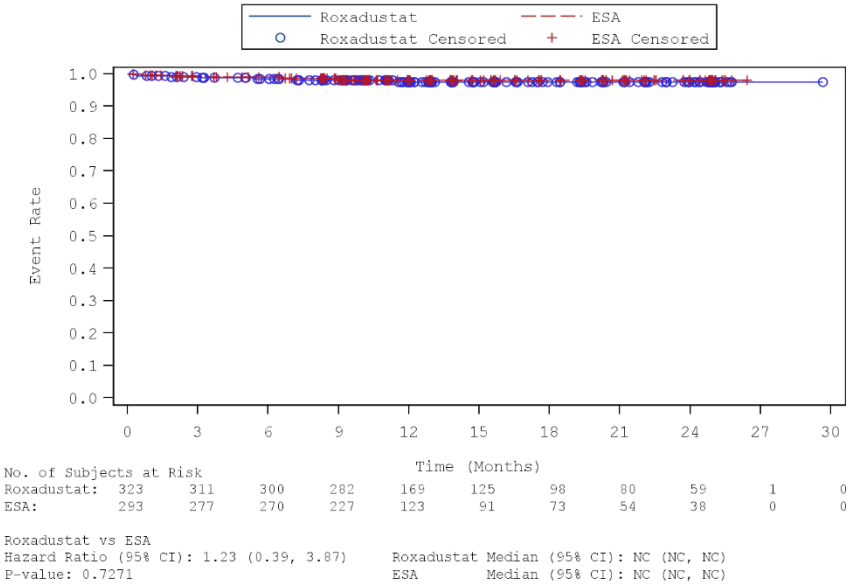


Abbildung Anhang 4G-558: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

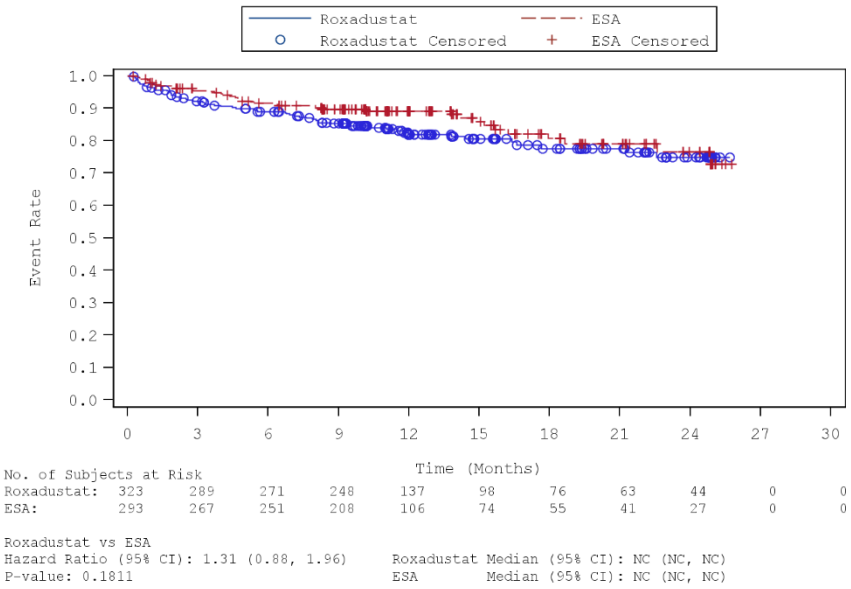


Abbildung Anhang 4G-559: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

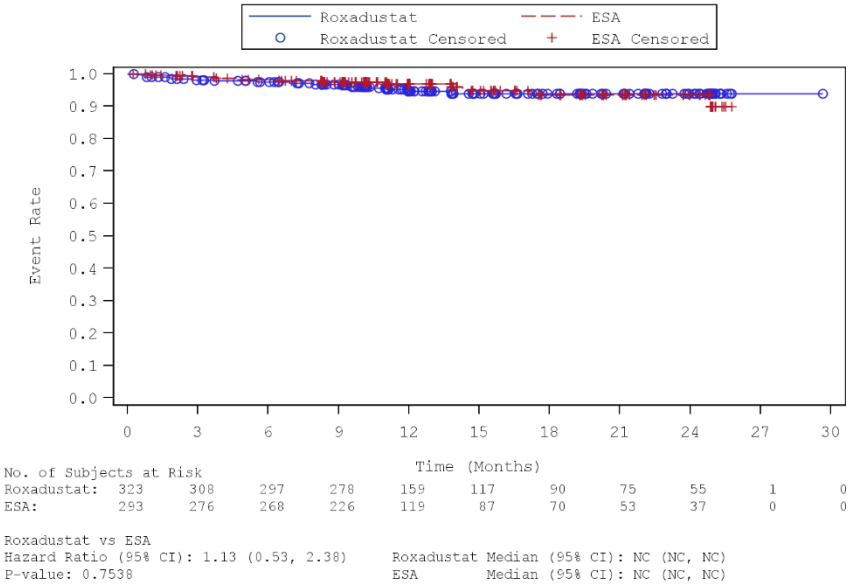


Abbildung Anhang 4G-560: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

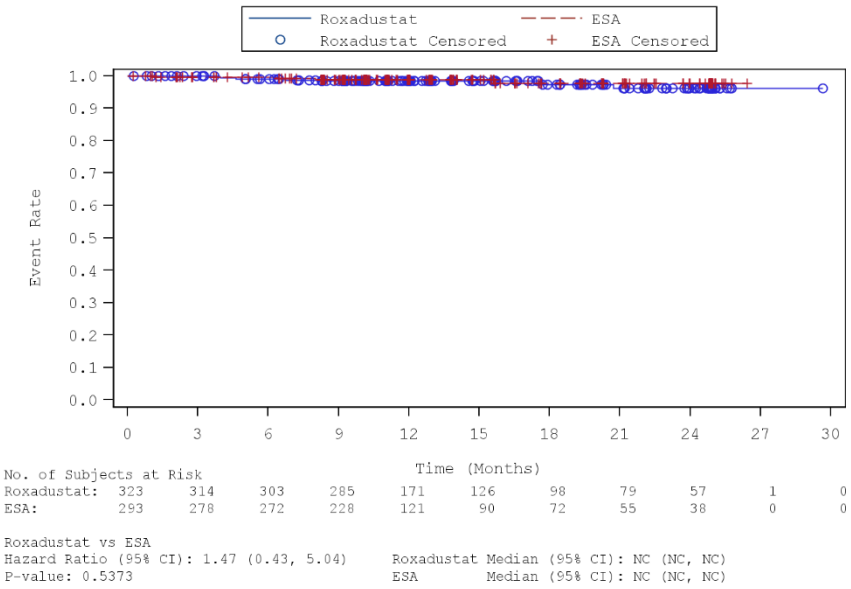


Abbildung Anhang 4G-561: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

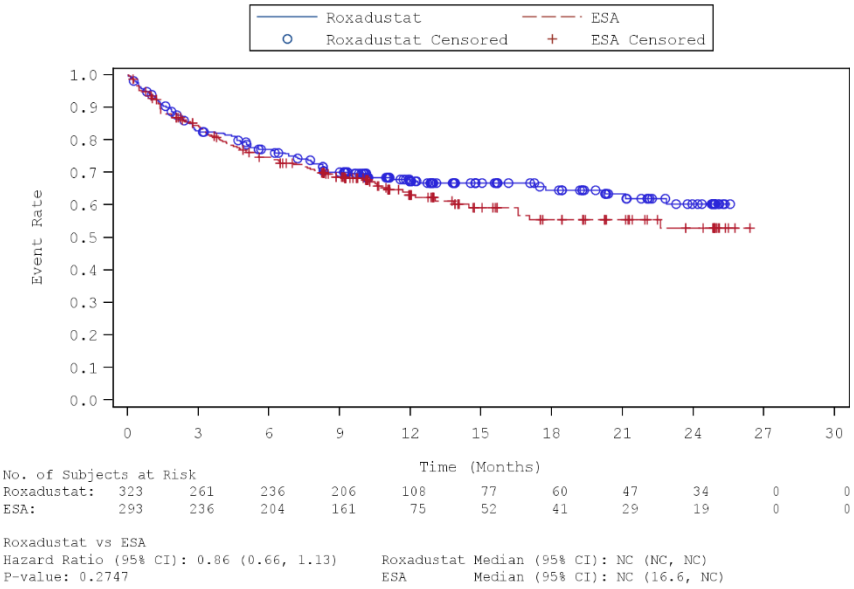


Abbildung Anhang 4G-562: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

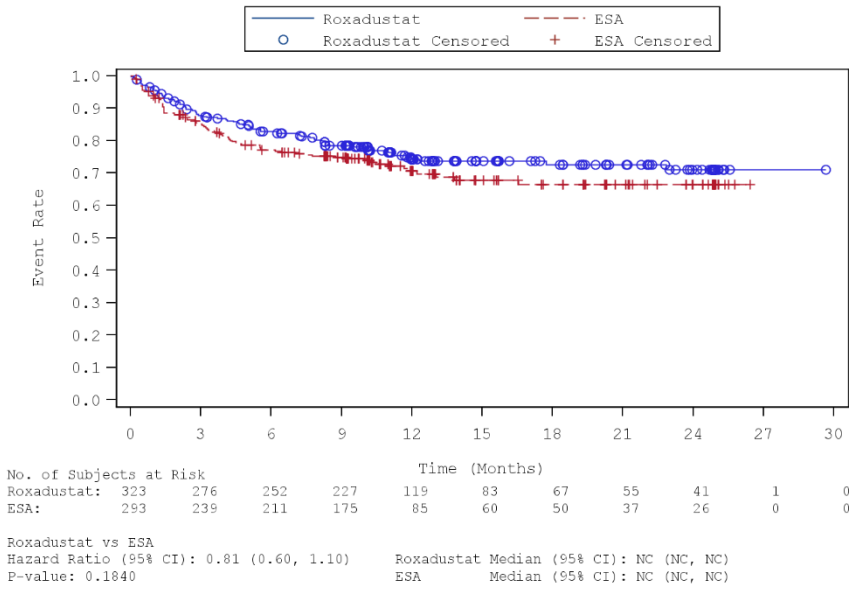


Abbildung Anhang 4G-563: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

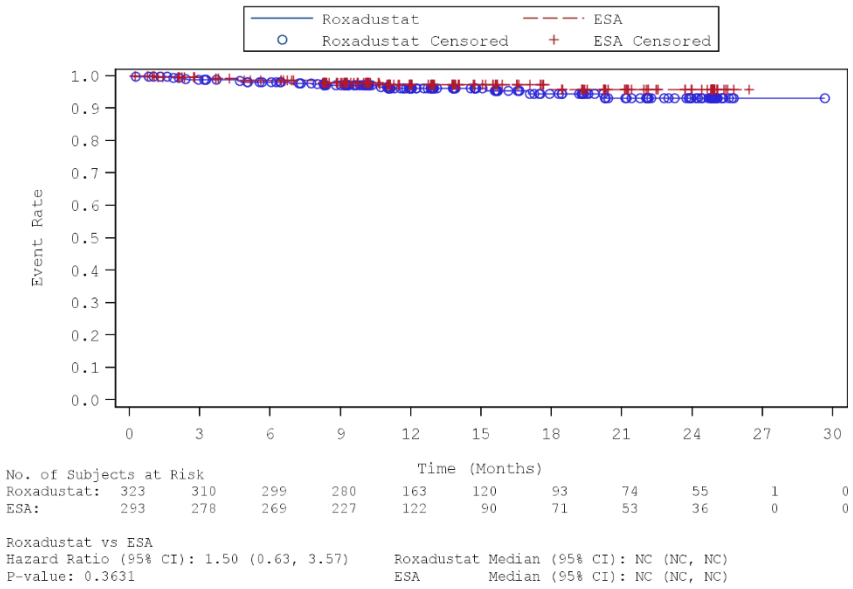


Abbildung Anhang 4G-564: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

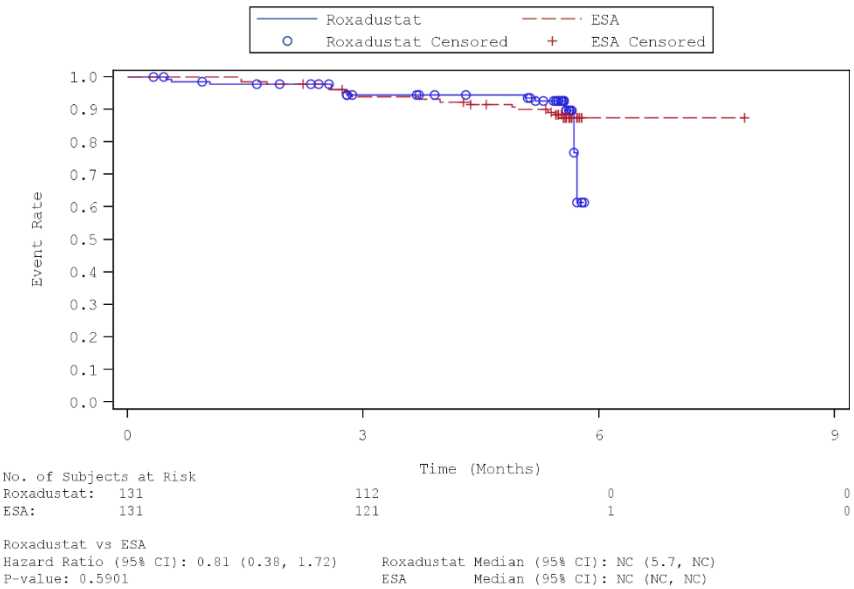


Abbildung Anhang 4G-565: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

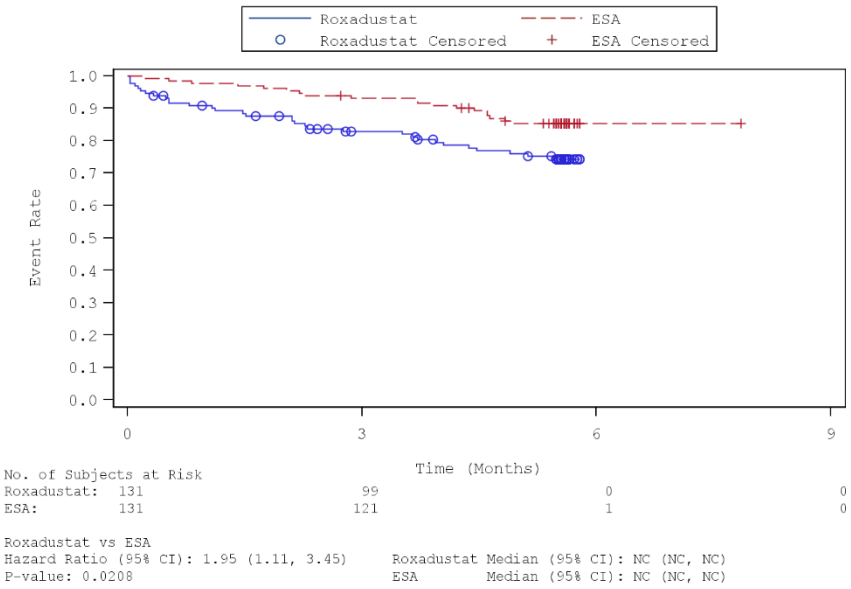


Abbildung Anhang 4G-566: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

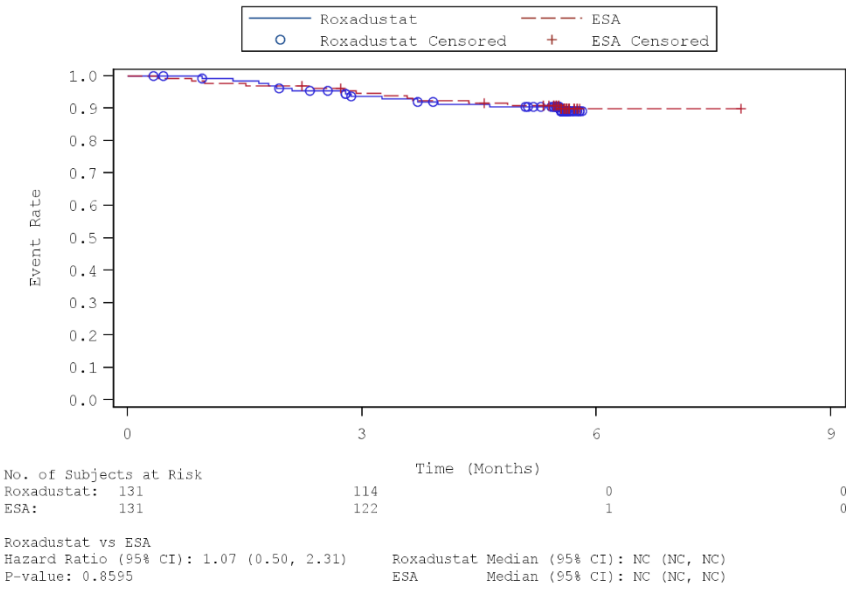


Abbildung Anhang 4G-567: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

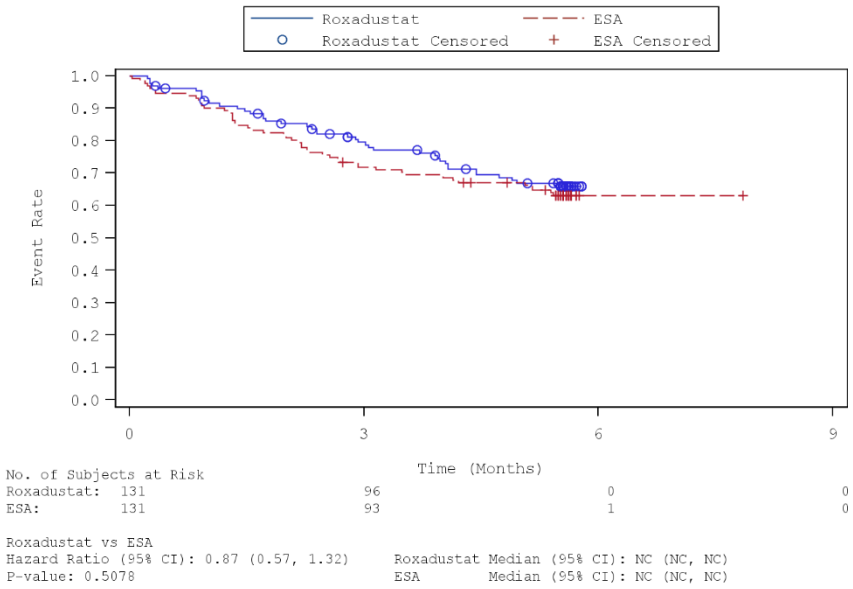


Abbildung Anhang 4G-568: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

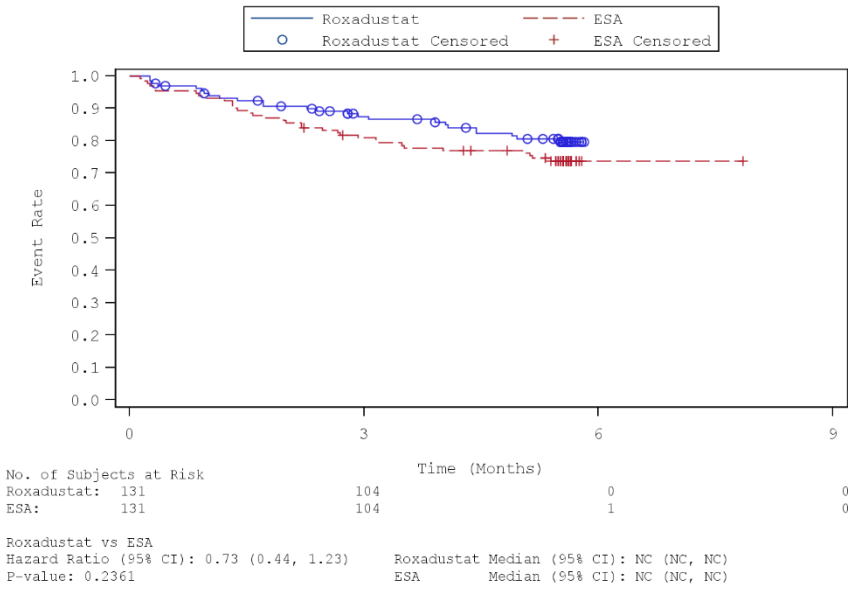


Abbildung Anhang 4G-569: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

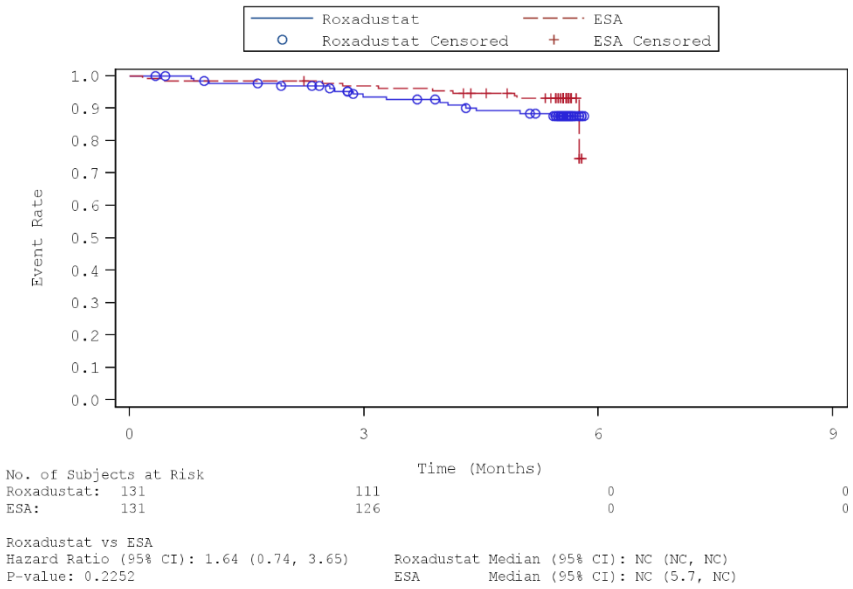


Abbildung Anhang 4G-570: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

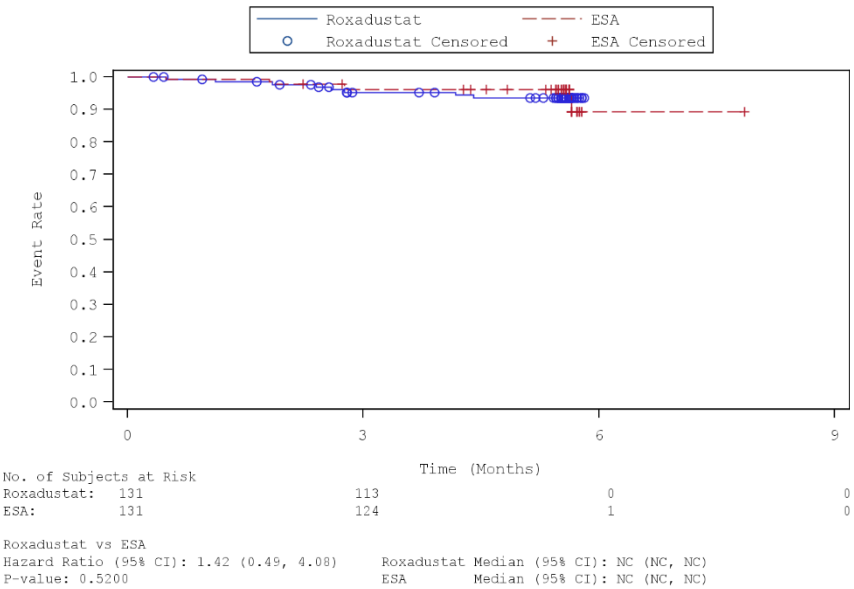


Abbildung Anhang 4G-571: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

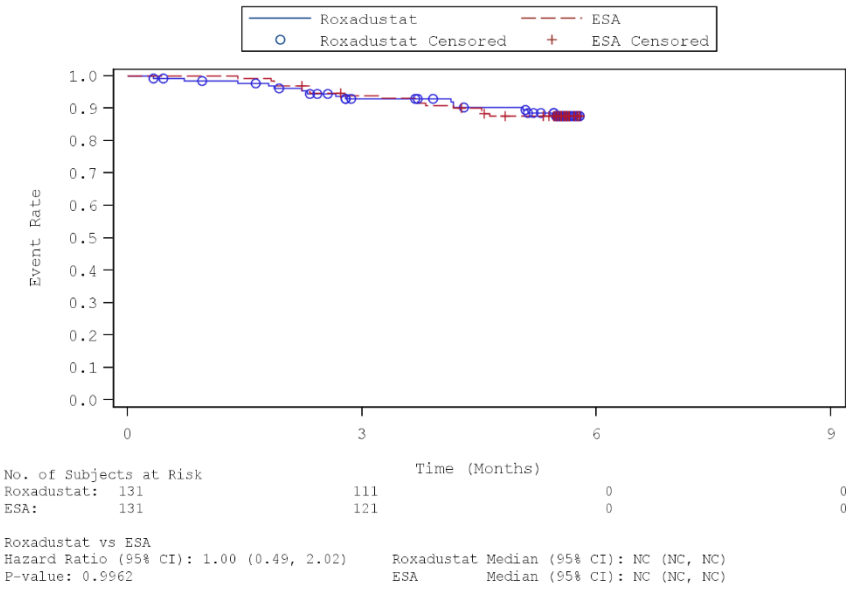


Abbildung Anhang 4G-572: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

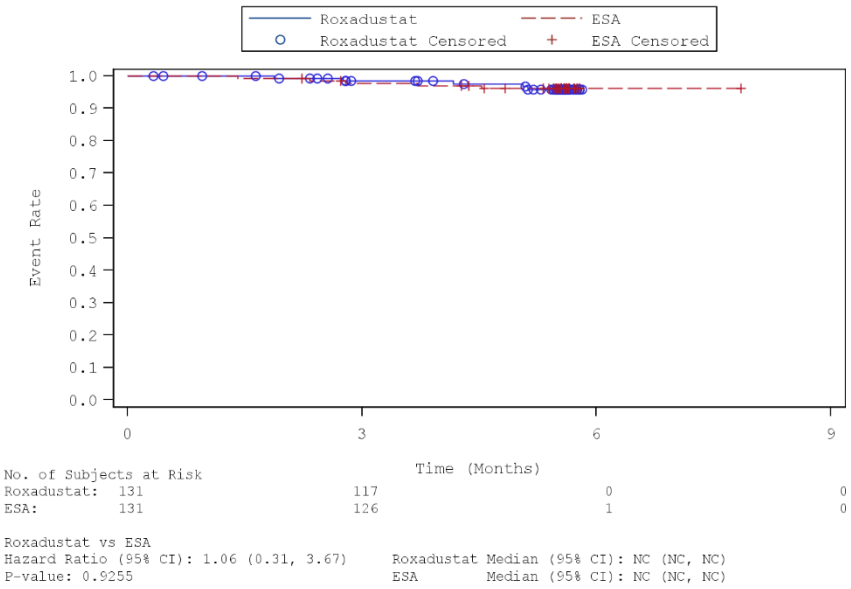


Abbildung Anhang 4G-573: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

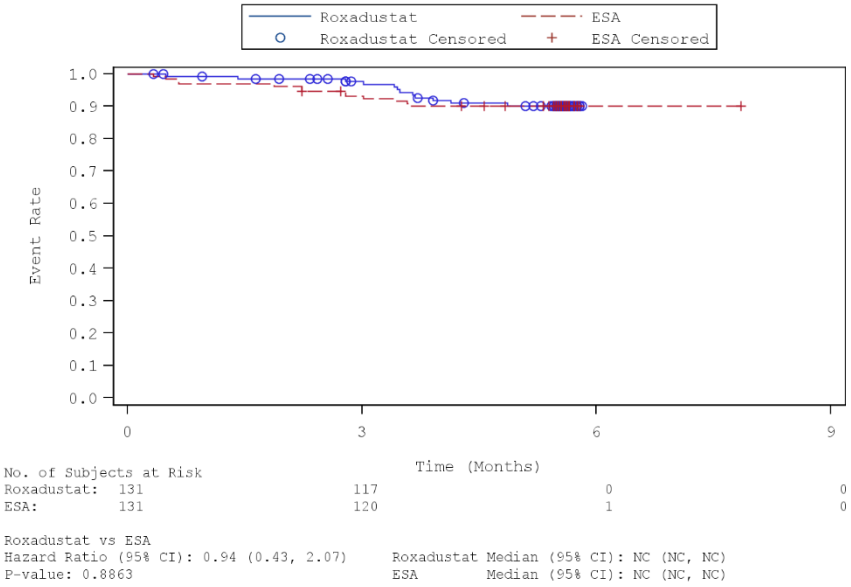


Abbildung Anhang 4G-574: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

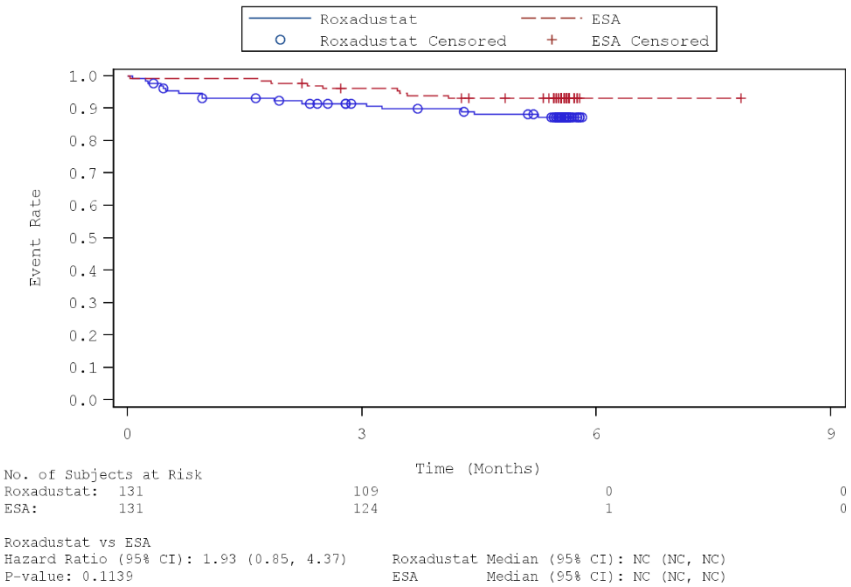


Abbildung Anhang 4G-575: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

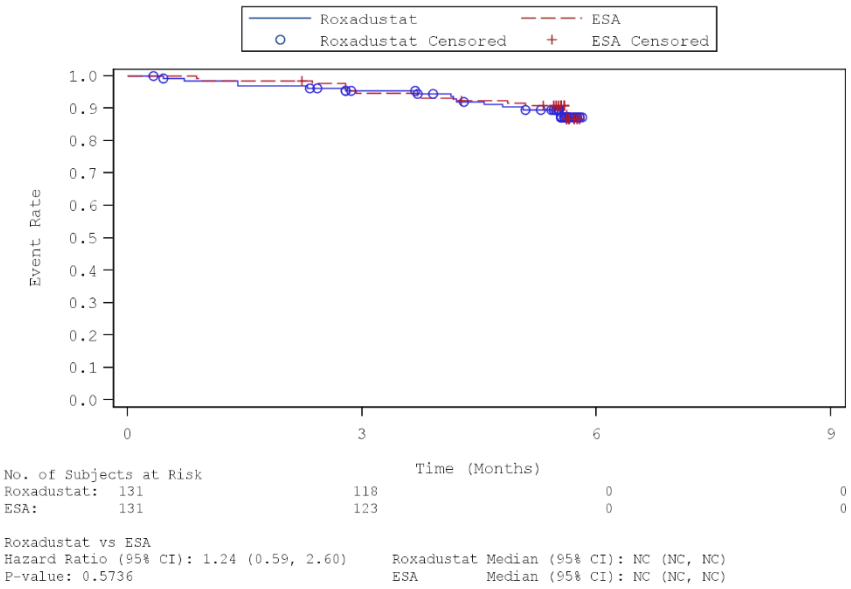


Abbildung Anhang 4G-576: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

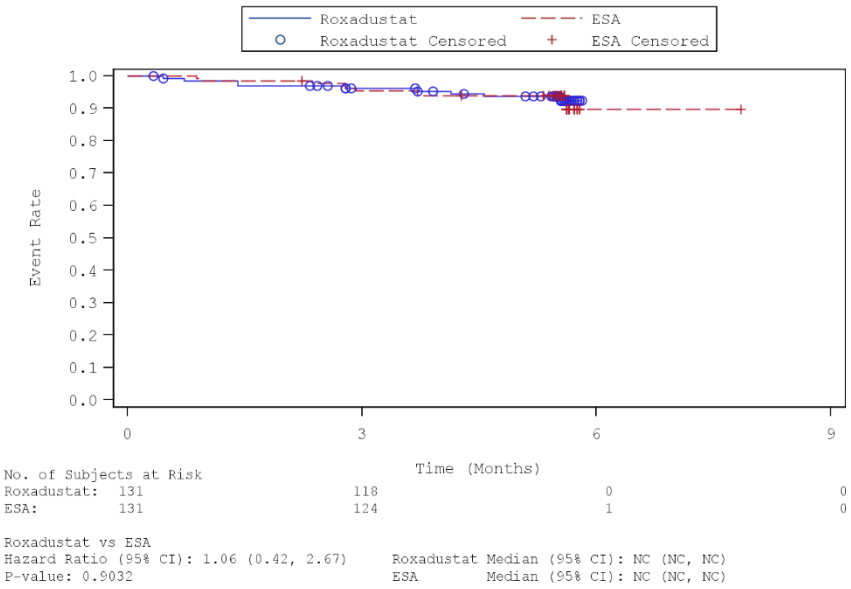


Abbildung Anhang 4G-577: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

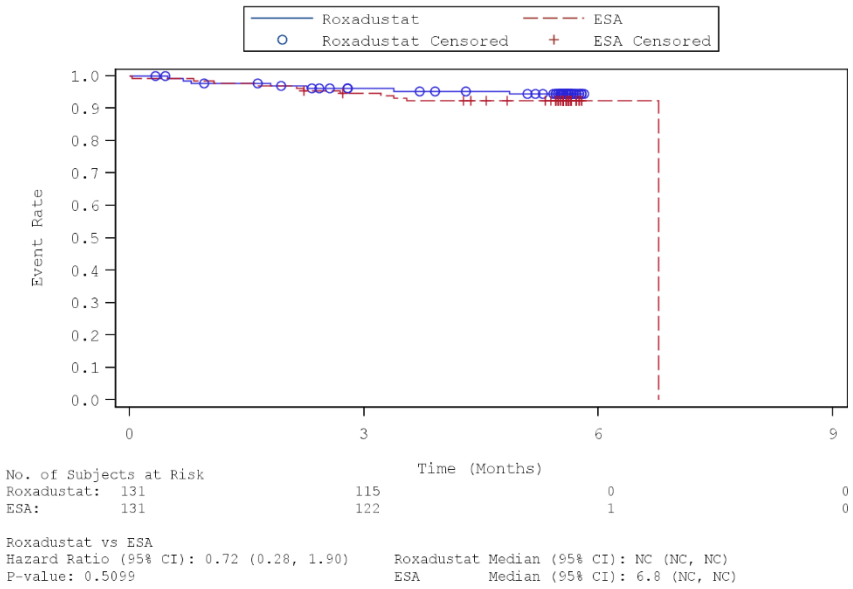


Abbildung Anhang 4G-578: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

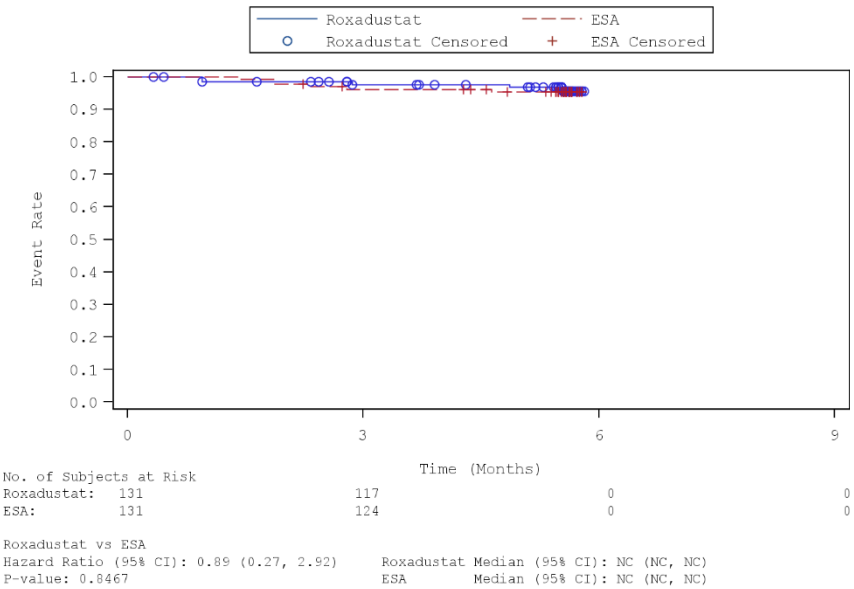


Abbildung Anhang 4G-579: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

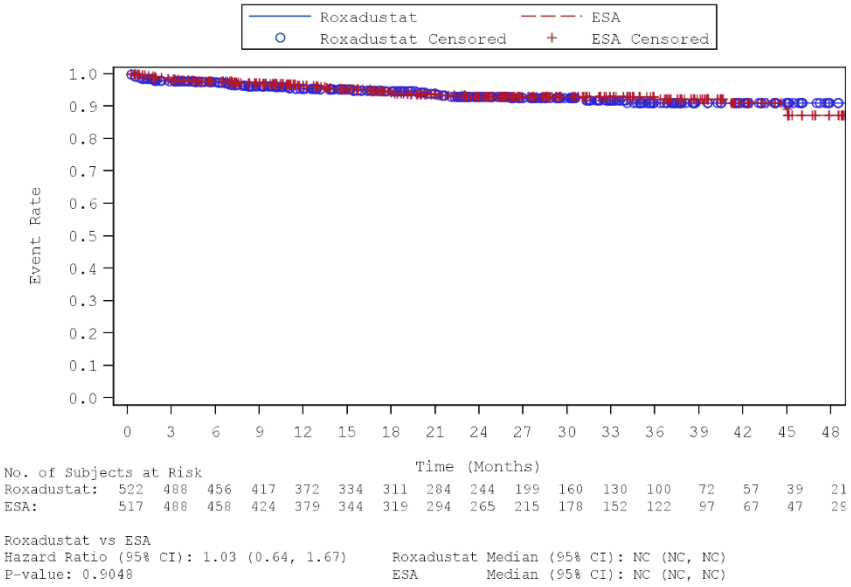


Abbildung Anhang 4G-580: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

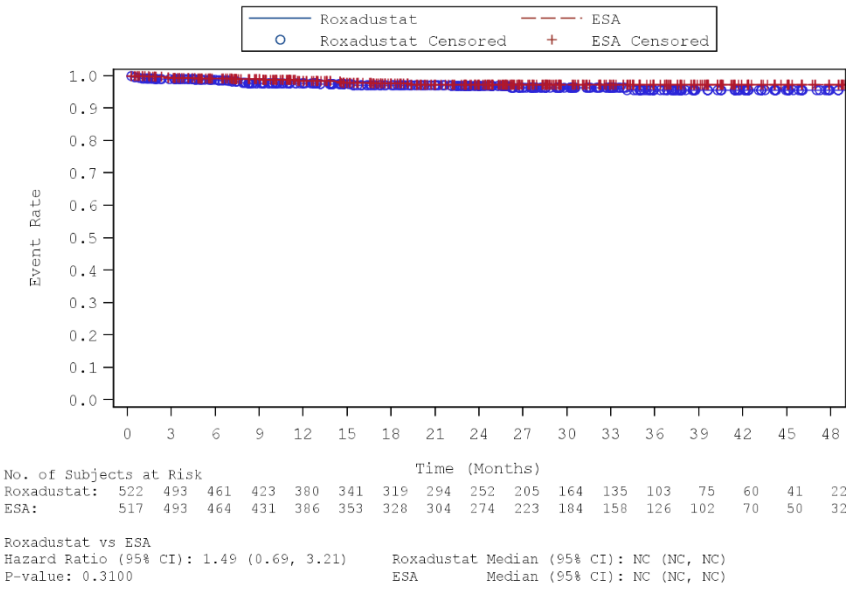


Abbildung Anhang 4G-581: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

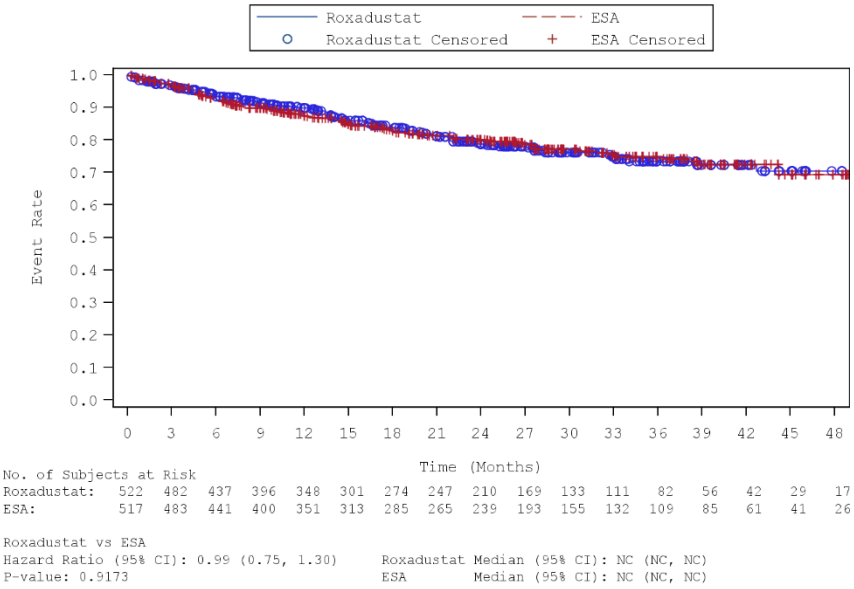


Abbildung Anhang 4G-582: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

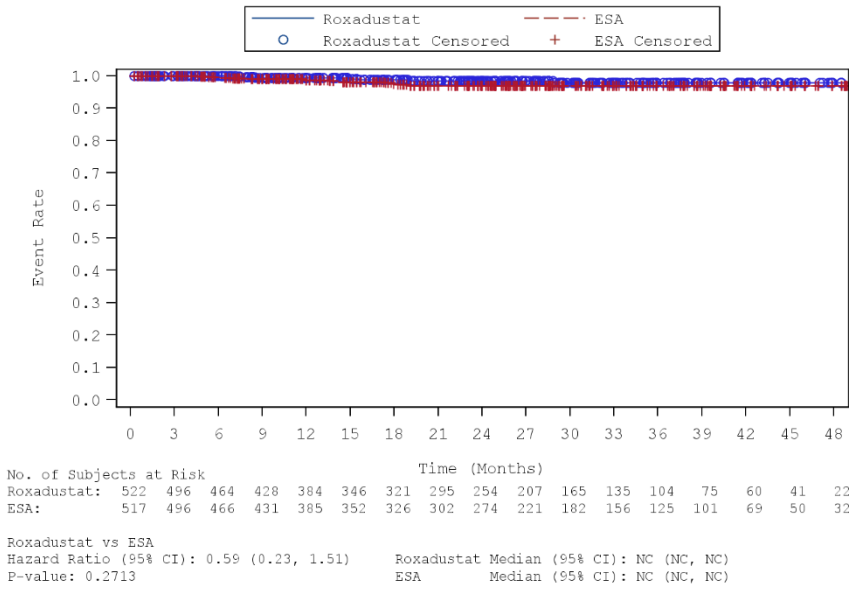


Abbildung Anhang 4G-583: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

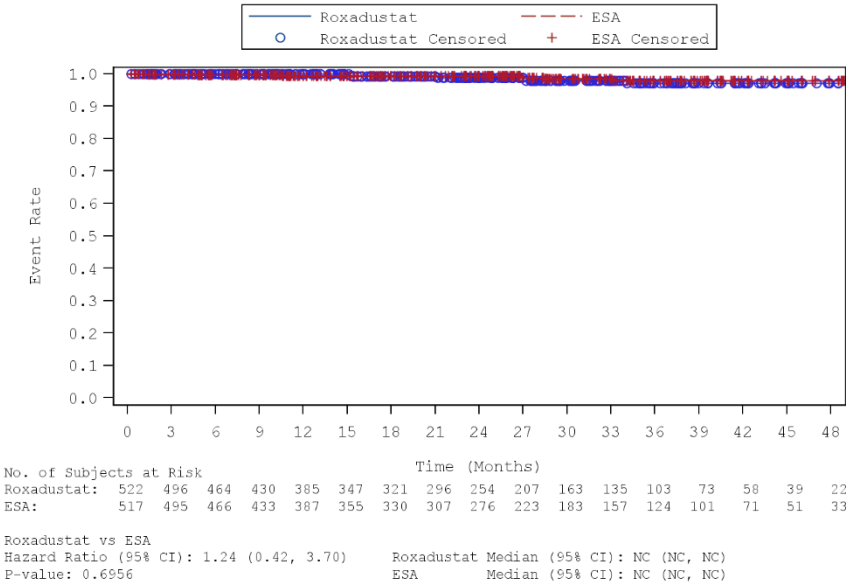


Abbildung Anhang 4G-584: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

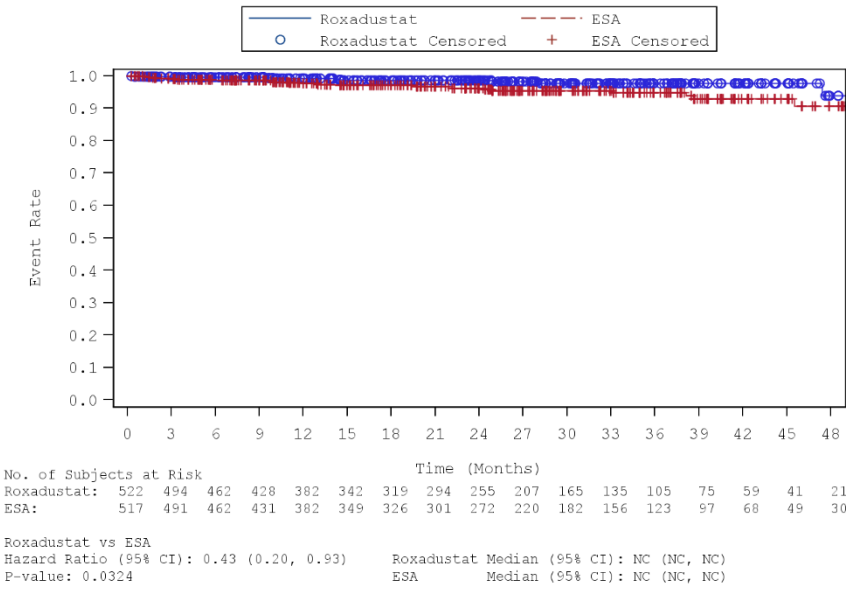


Abbildung Anhang 4G-585: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

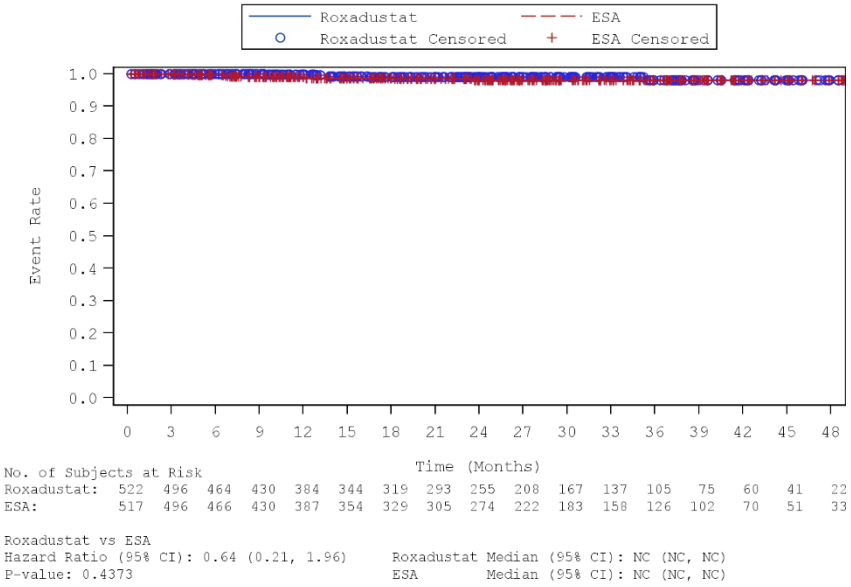


Abbildung Anhang 4G-586: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

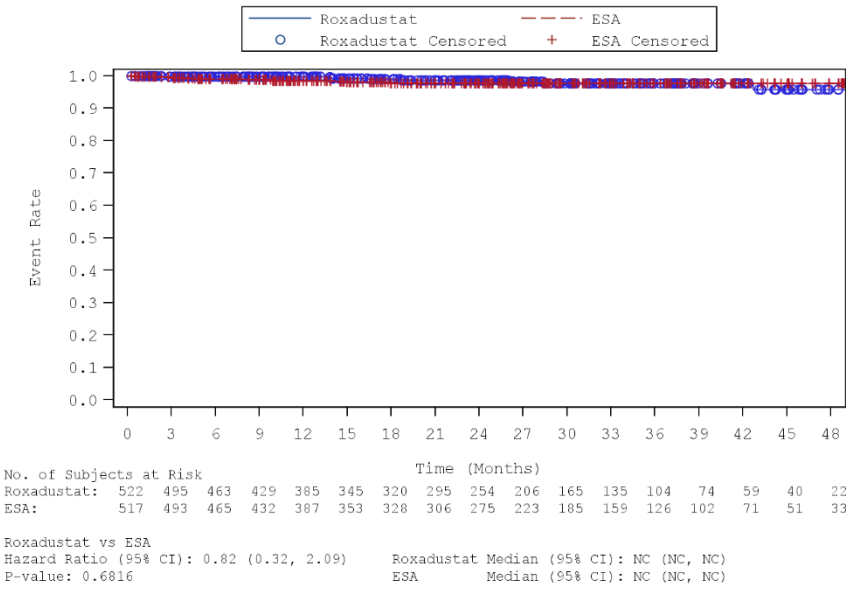


Abbildung Anhang 4G-587: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

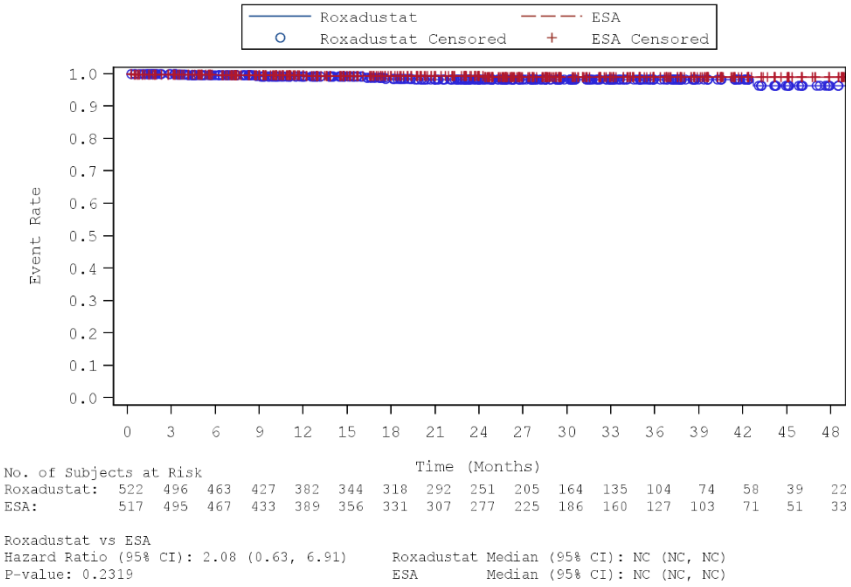


Abbildung Anhang 4G-588: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

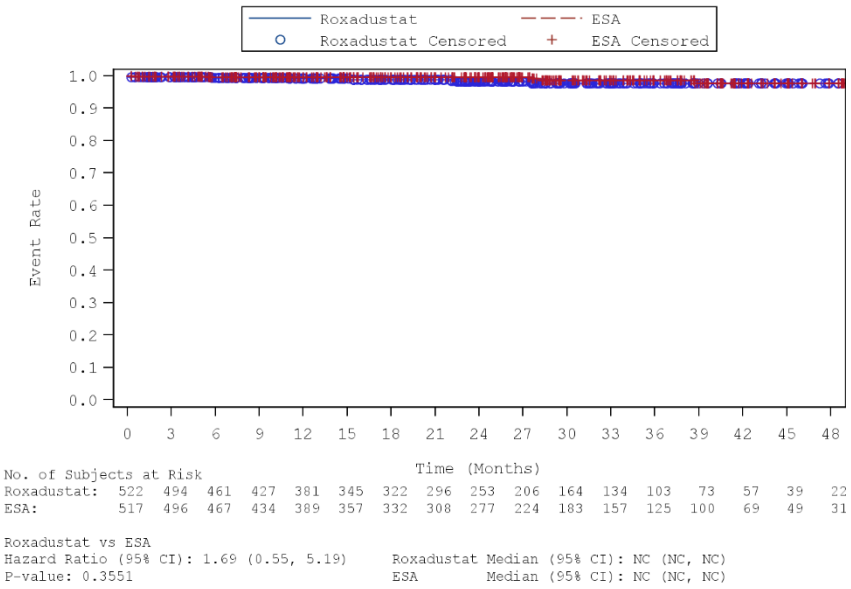


Abbildung Anhang 4G-589: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

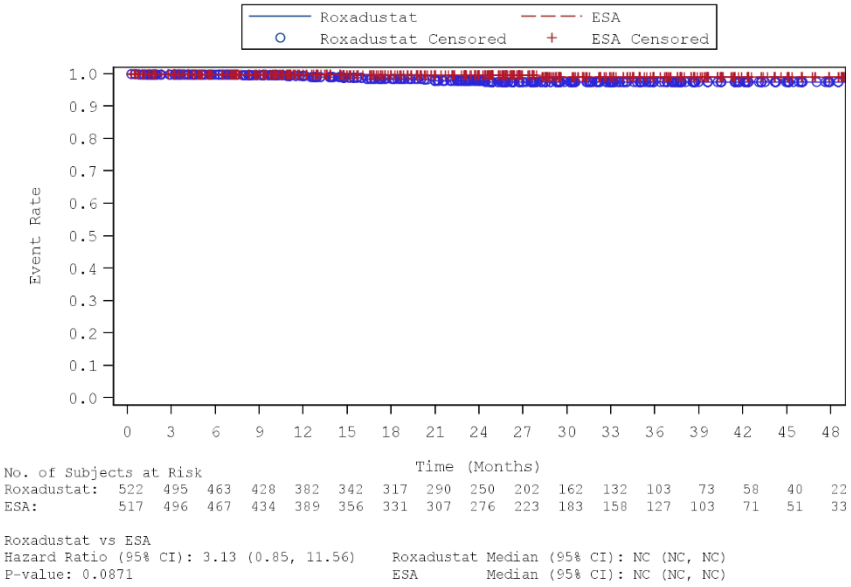


Abbildung Anhang 4G-590: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Palpitationen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

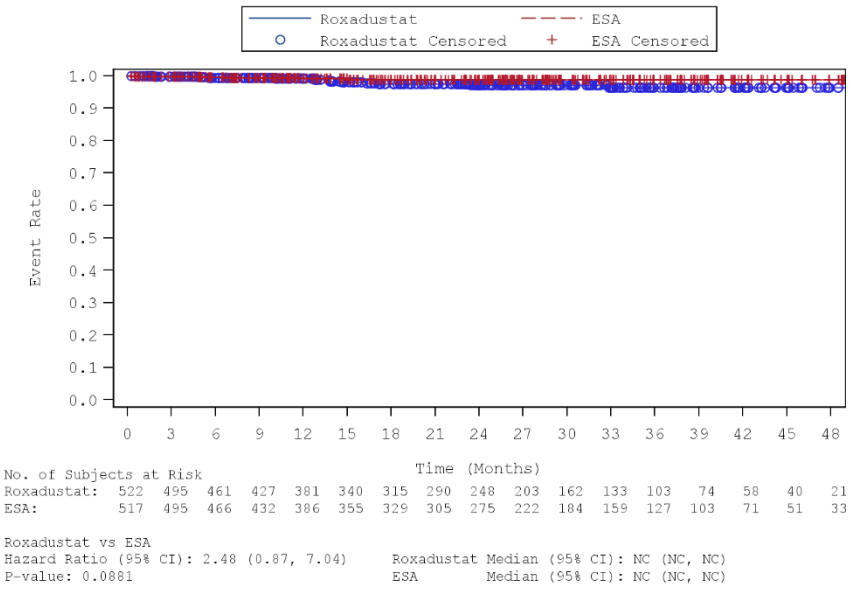


Abbildung Anhang 4G-591: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

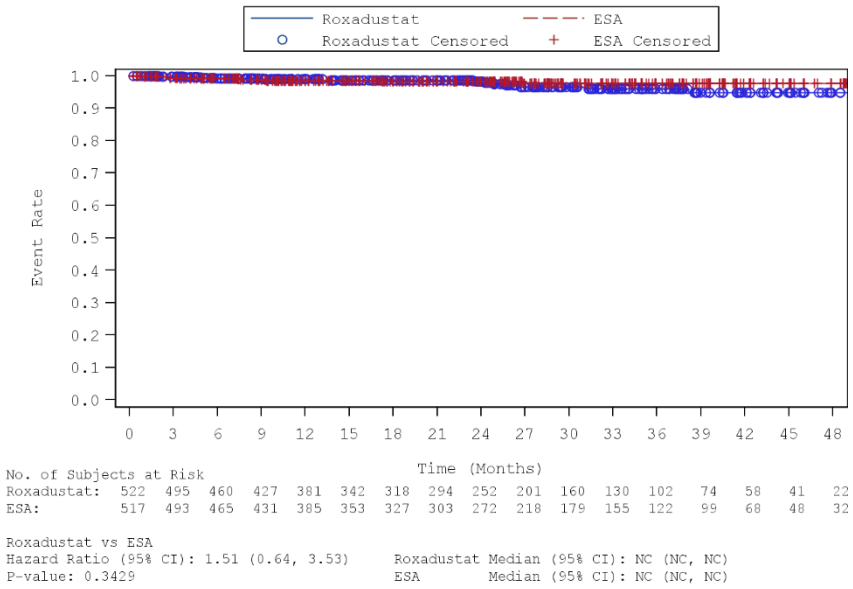


Abbildung Anhang 4G-592: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

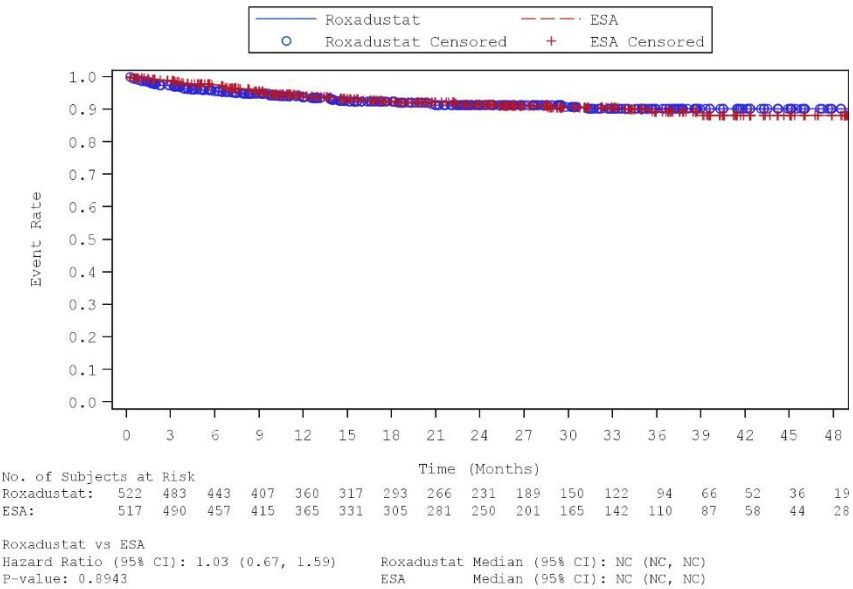


Abbildung Anhang 4G-593: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

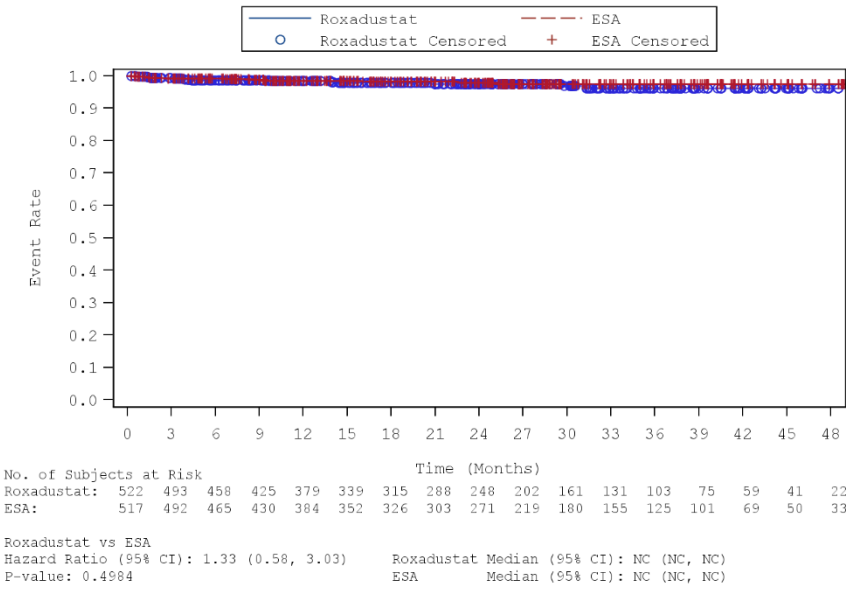


Abbildung Anhang 4G-594: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

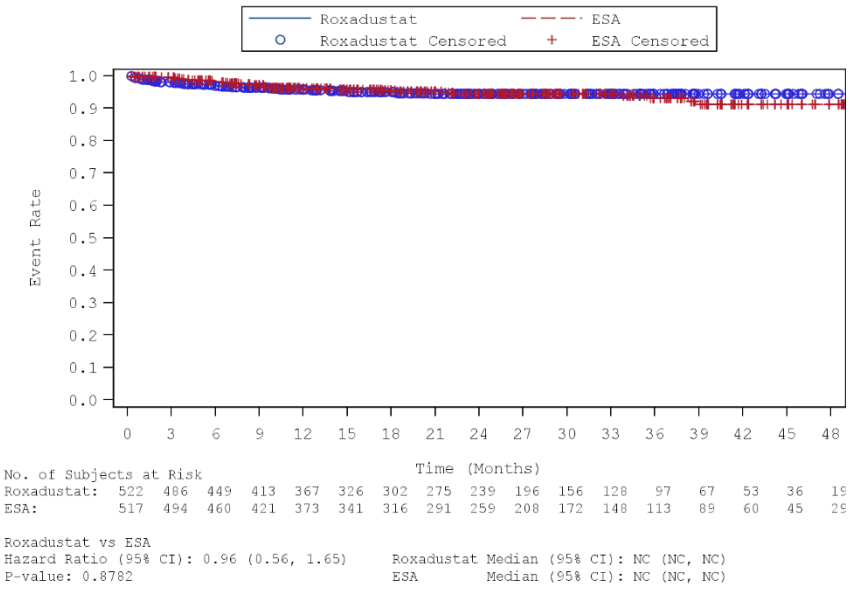


Abbildung Anhang 4G-595: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

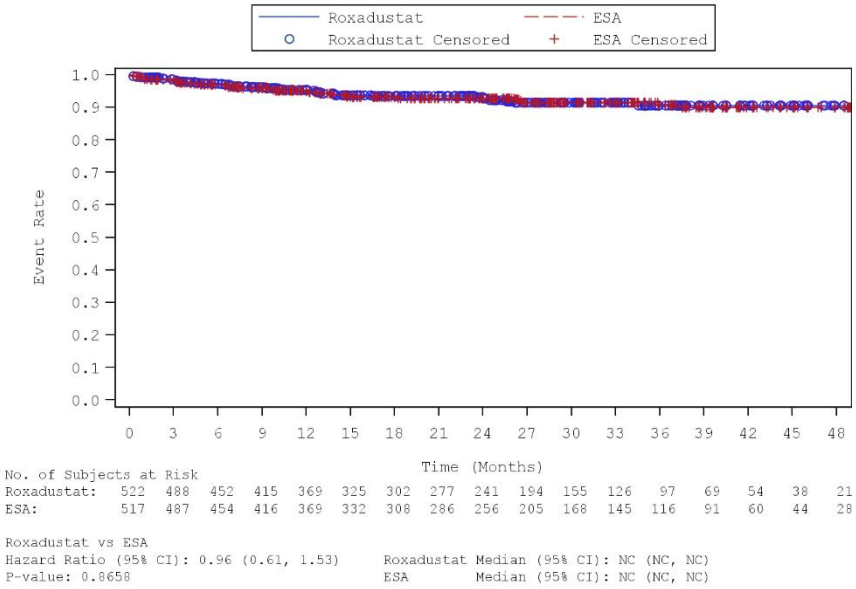


Abbildung Anhang 4G-596: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

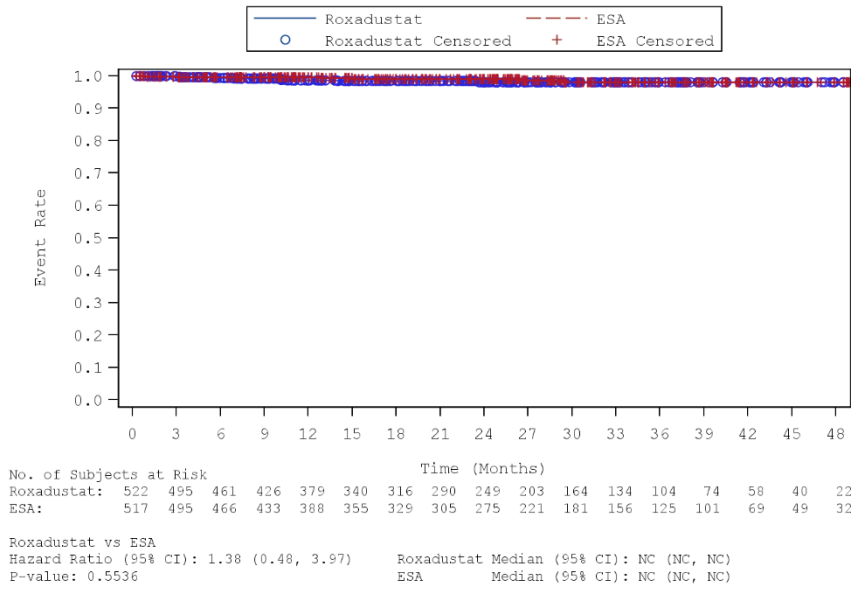


Abbildung Anhang 4G-597: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

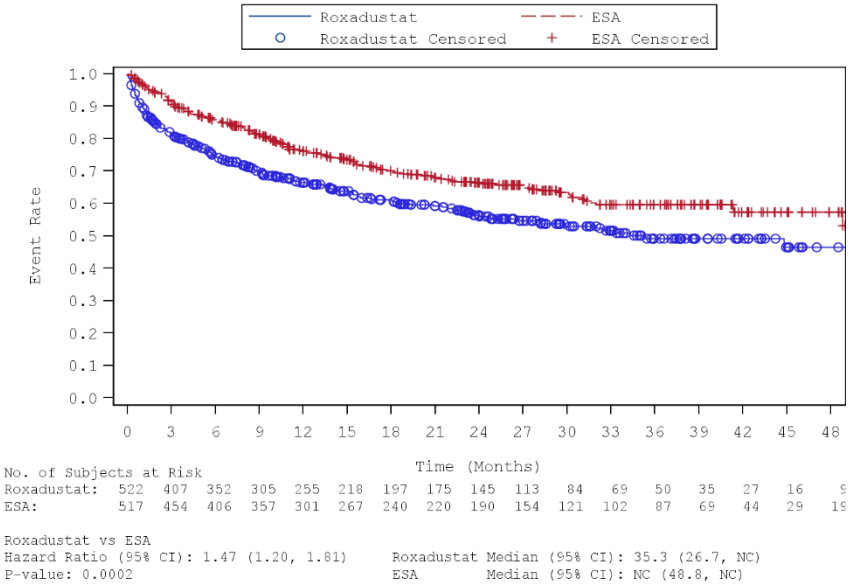


Abbildung Anhang 4G-598: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

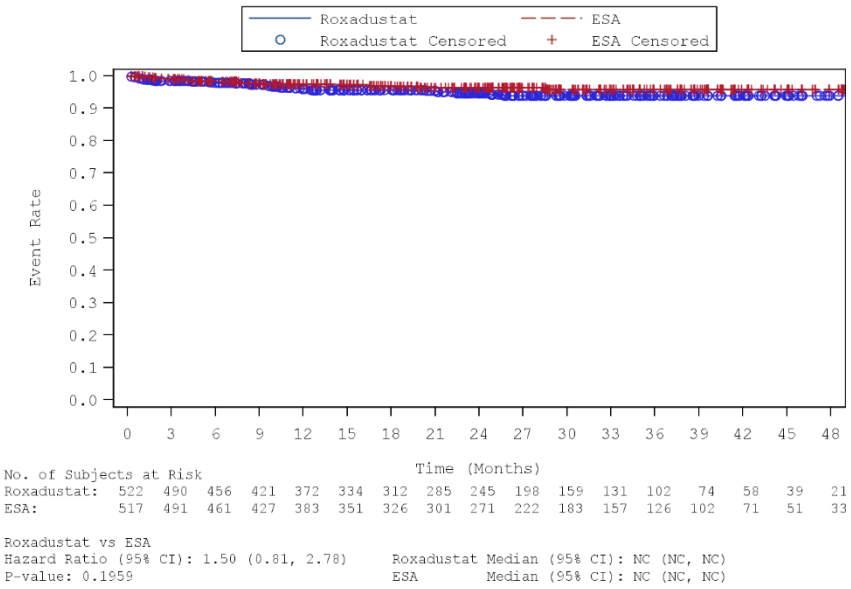


Abbildung Anhang 4G-599: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

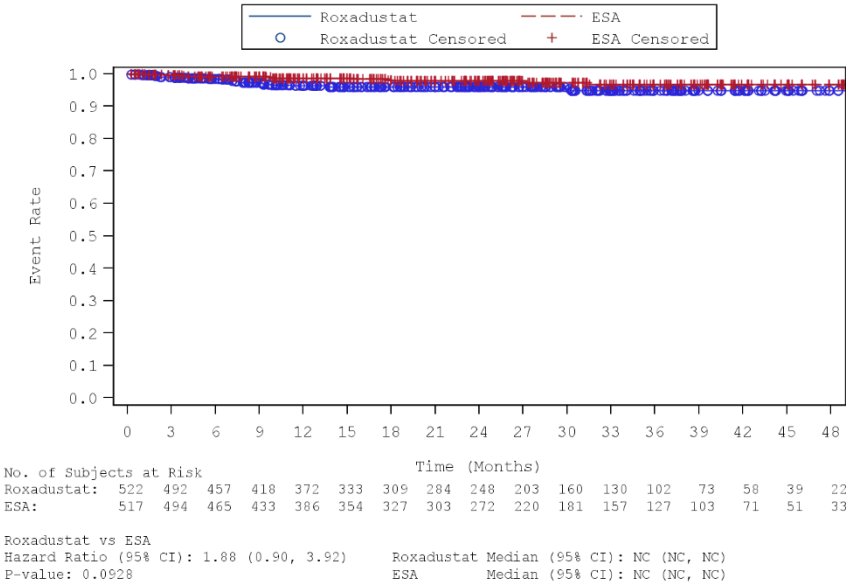


Abbildung Anhang 4G-600: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

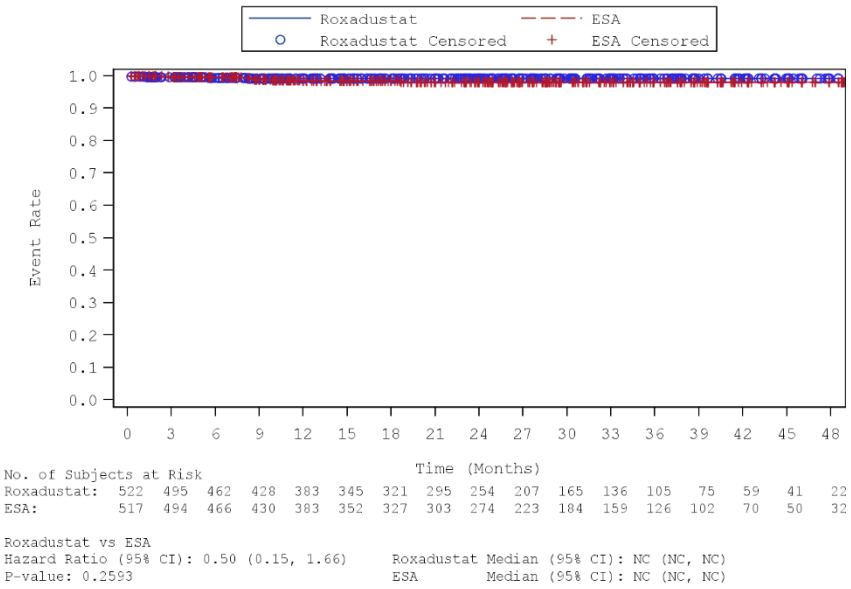


Abbildung Anhang 4G-601: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Chronische Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

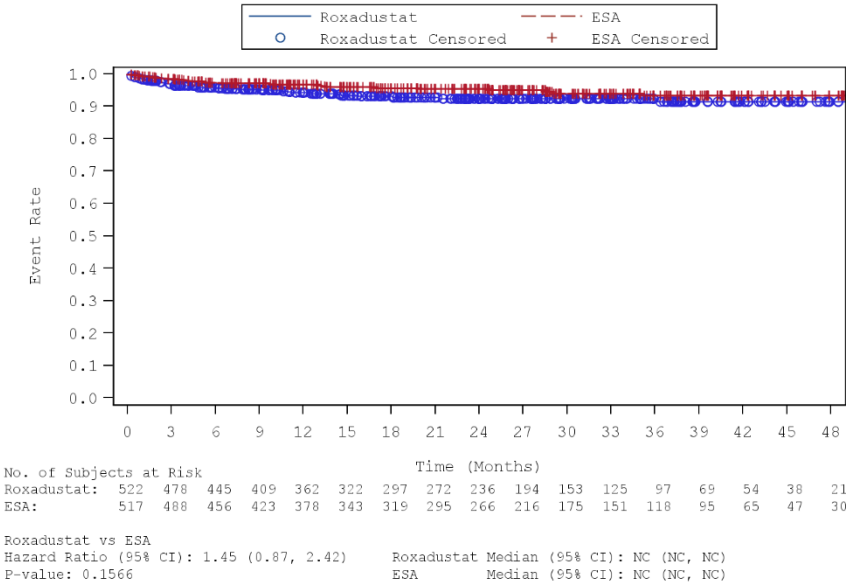


Abbildung Anhang 4G-602: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

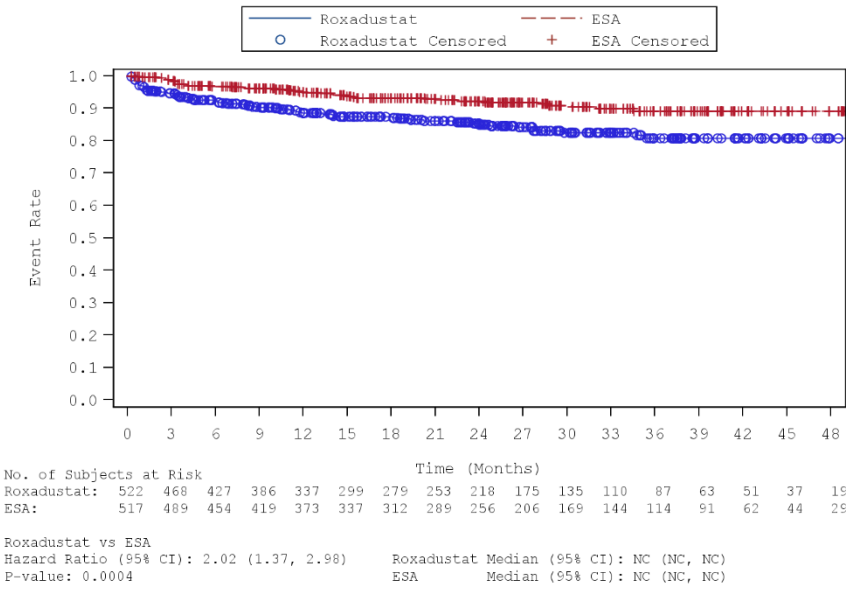


Abbildung Anhang 4G-603: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

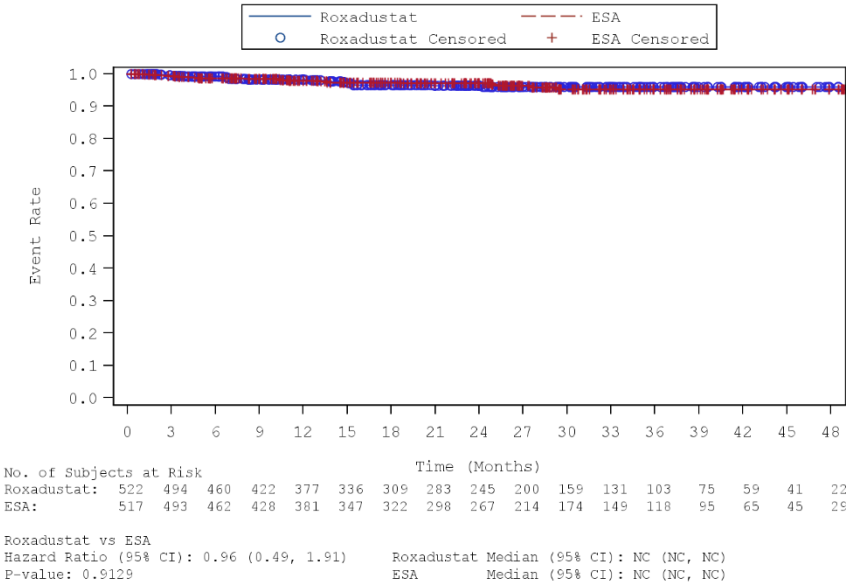


Abbildung Anhang 4G-604: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

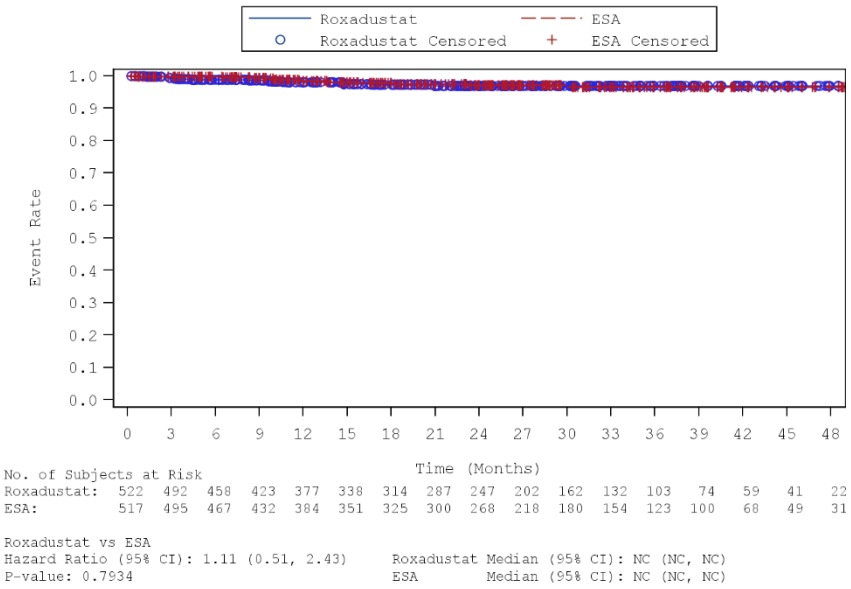


Abbildung Anhang 4G-605: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

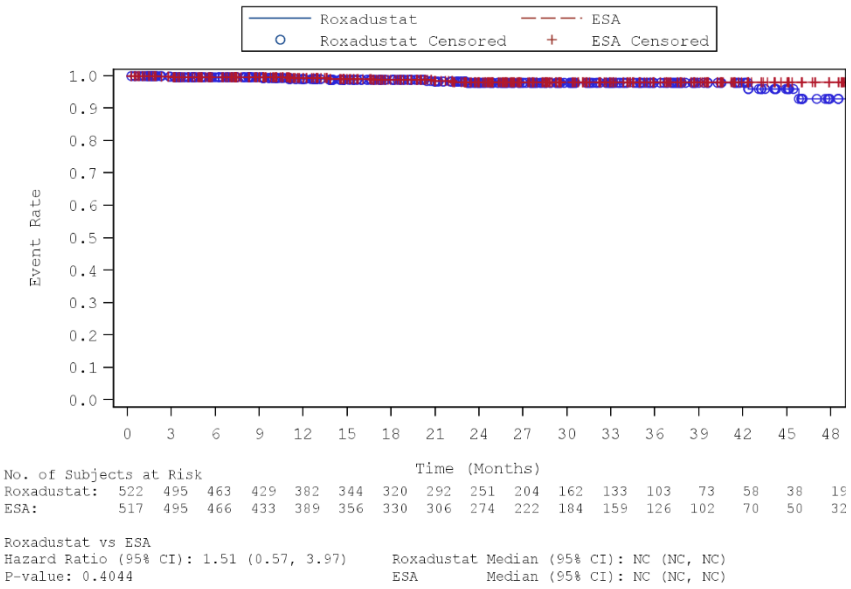


Abbildung Anhang 4G-606: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

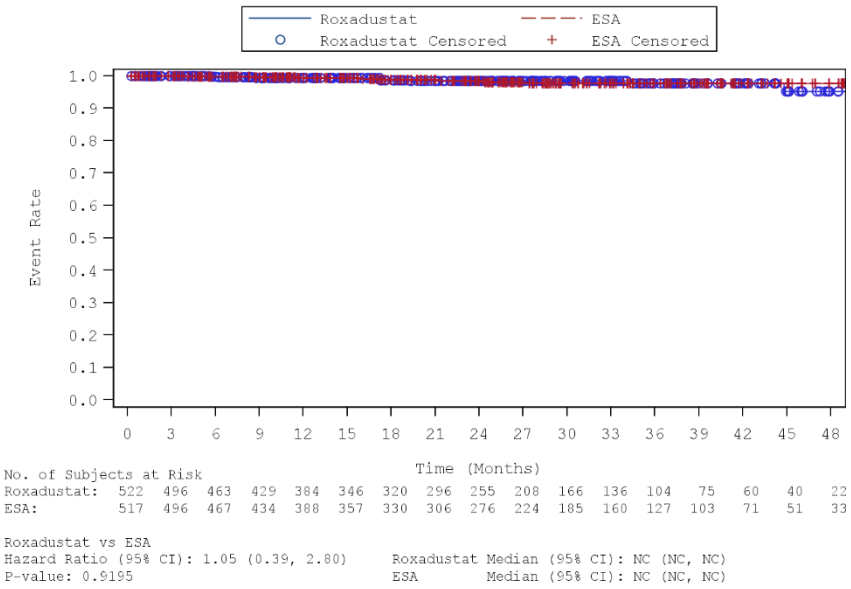


Abbildung Anhang 4G-607: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

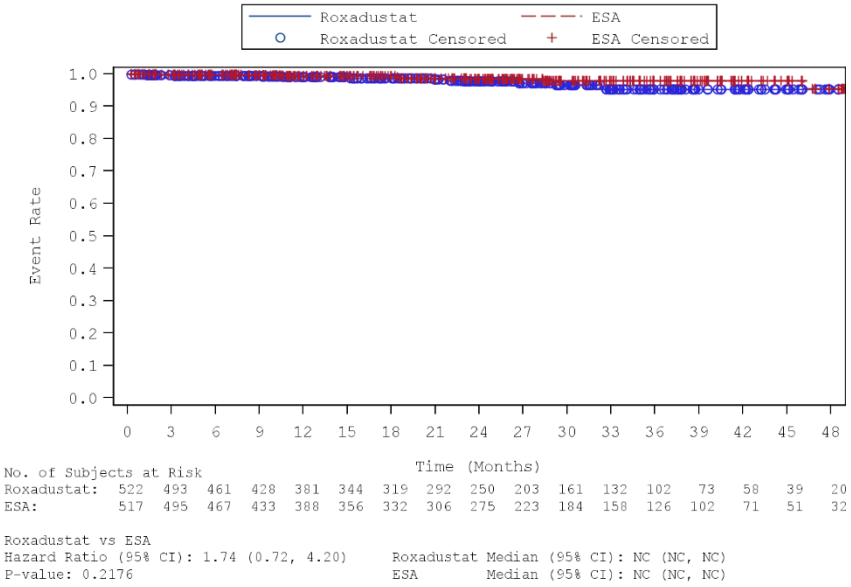


Abbildung Anhang 4G-608: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

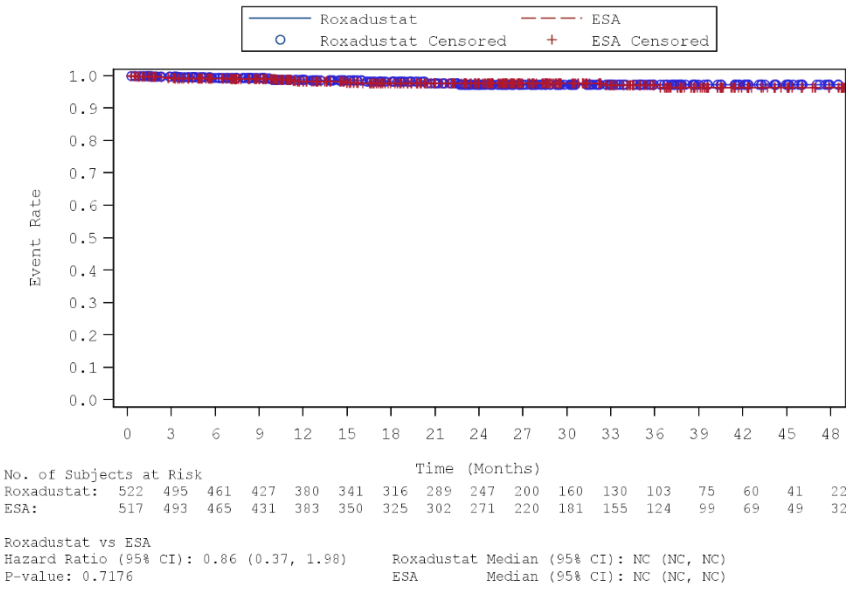


Abbildung Anhang 4G-609: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

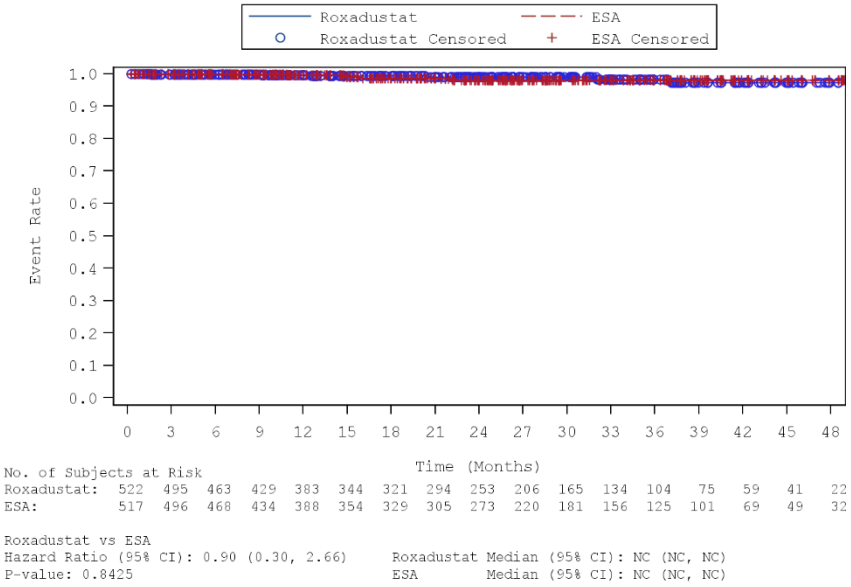


Abbildung Anhang 4G-610: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dickdarmpolyp“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

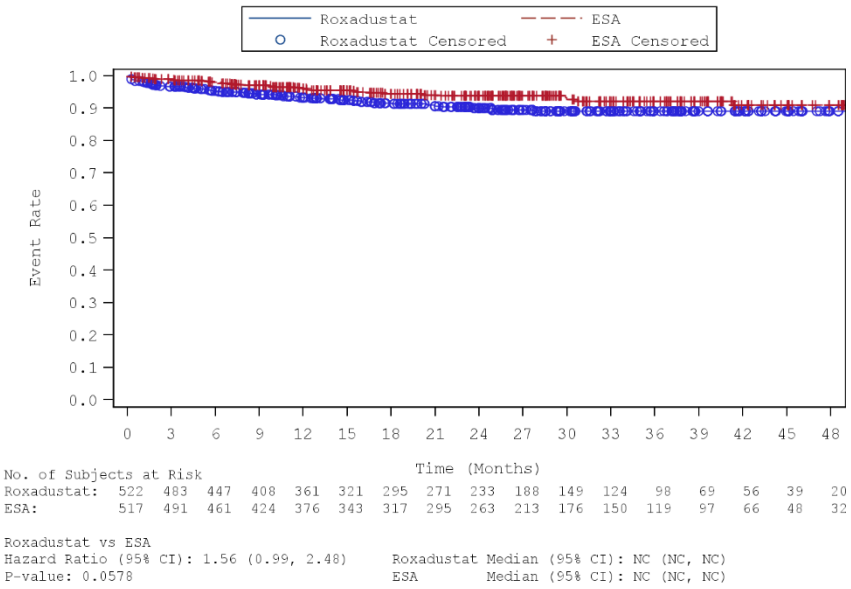


Abbildung Anhang 4G-611: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

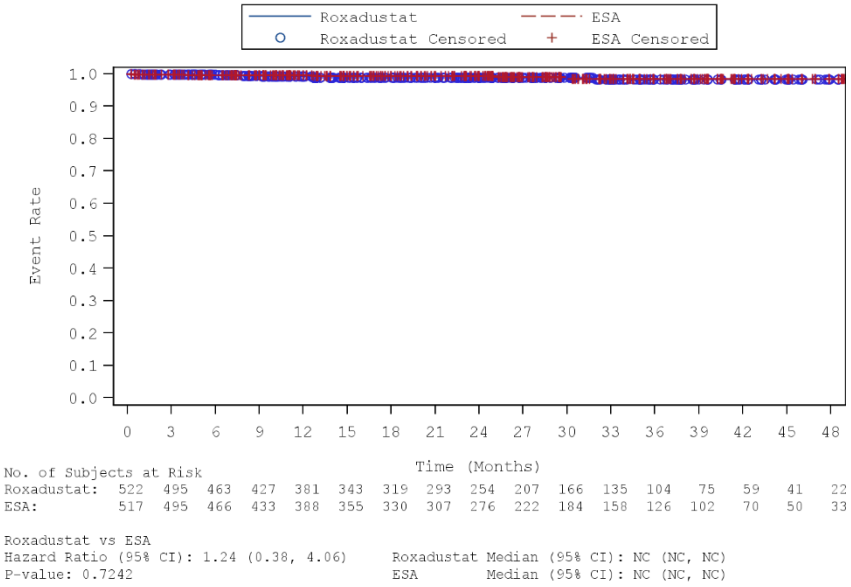


Abbildung Anhang 4G-612: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

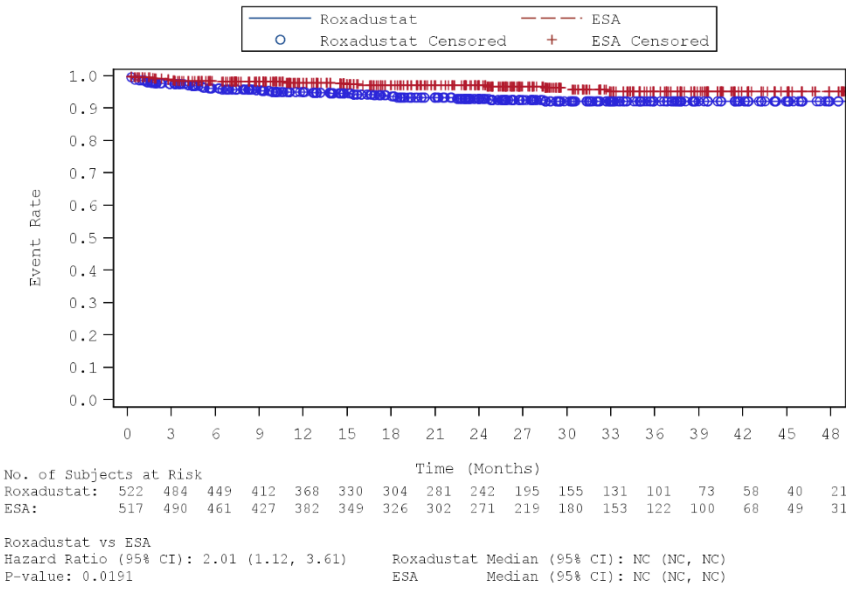


Abbildung Anhang 4G-613: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

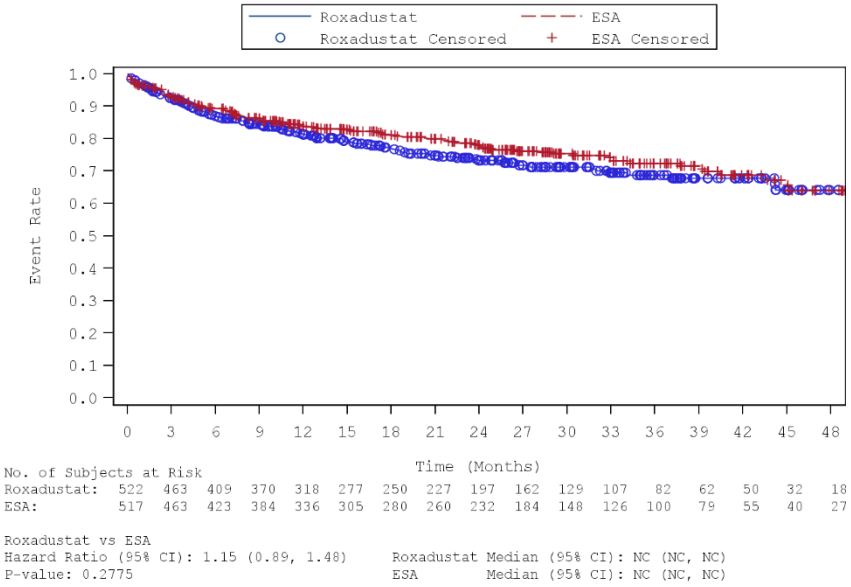


Abbildung Anhang 4G-614: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

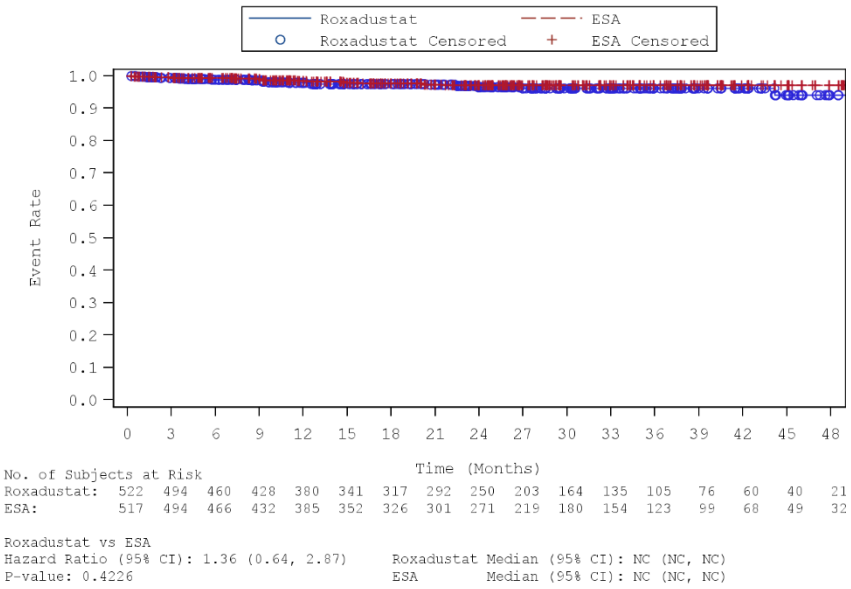


Abbildung Anhang 4G-615: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

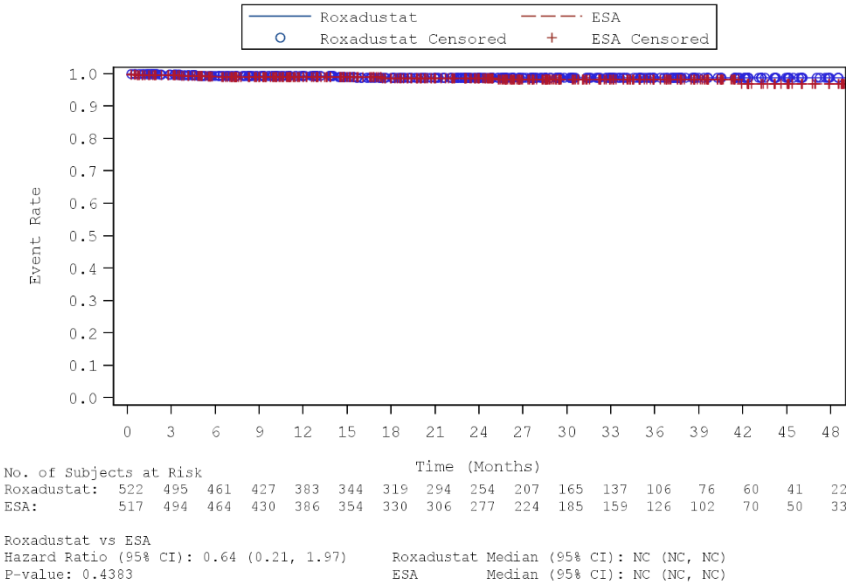


Abbildung Anhang 4G-616: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

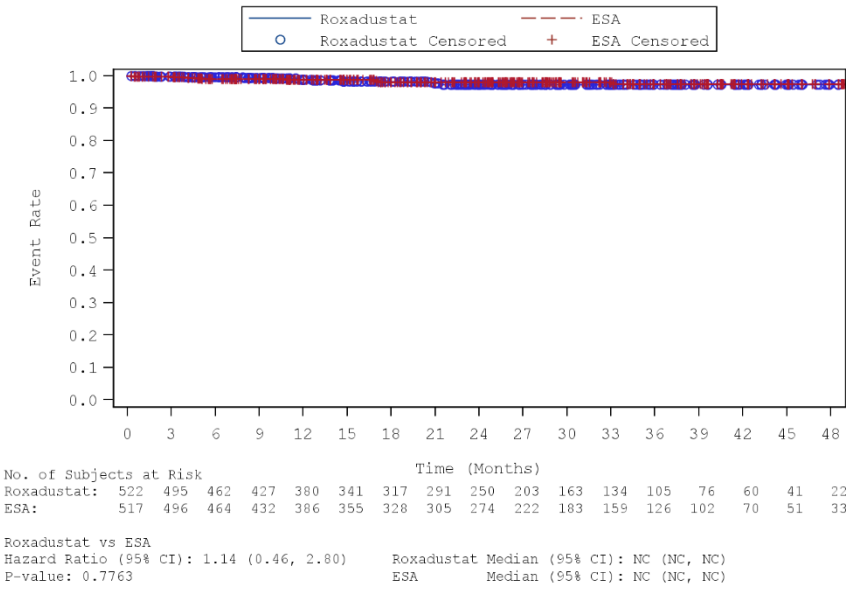


Abbildung Anhang 4G-617: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

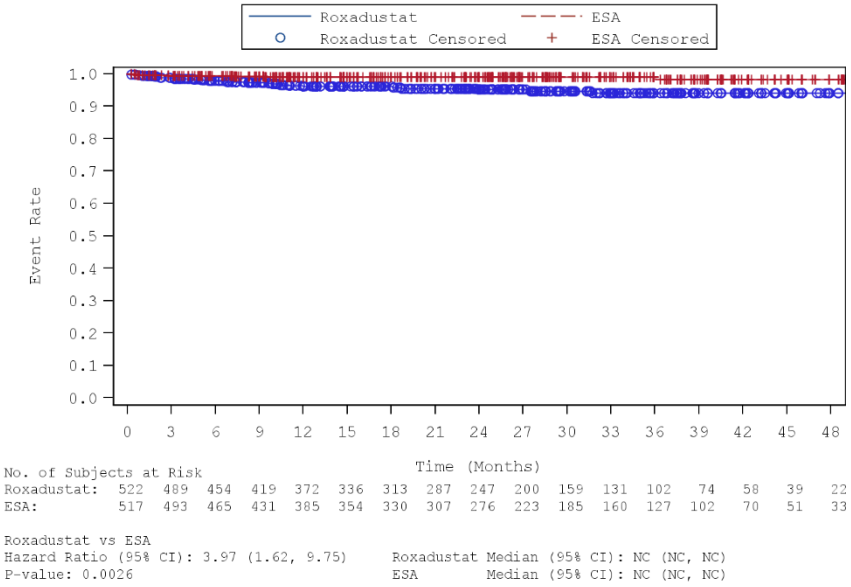


Abbildung Anhang 4G-618: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

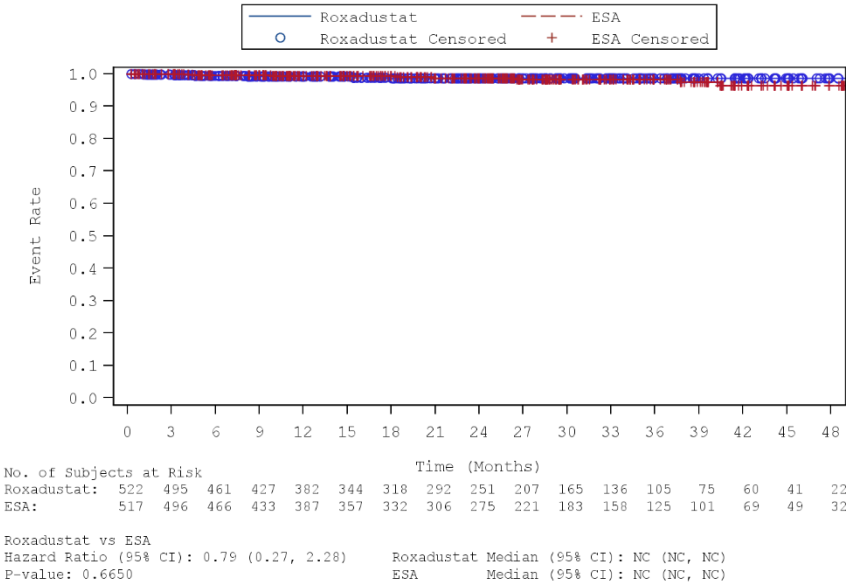


Abbildung Anhang 4G-619: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Grippeähnliche Erkrankung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

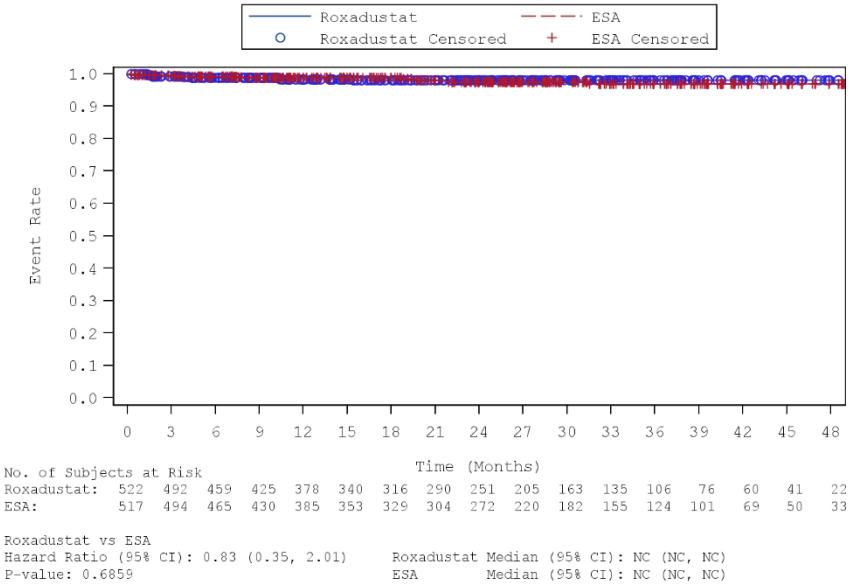


Abbildung Anhang 4G-620: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

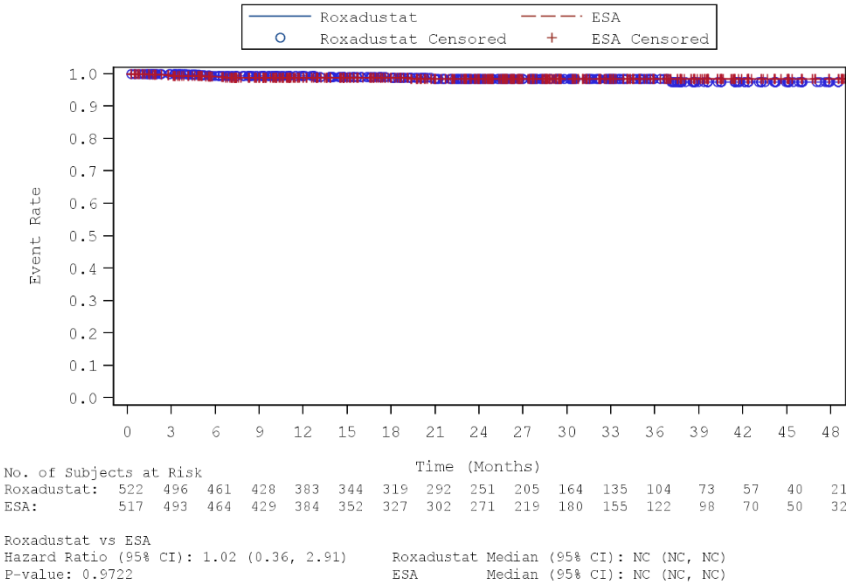


Abbildung Anhang 4G-621: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

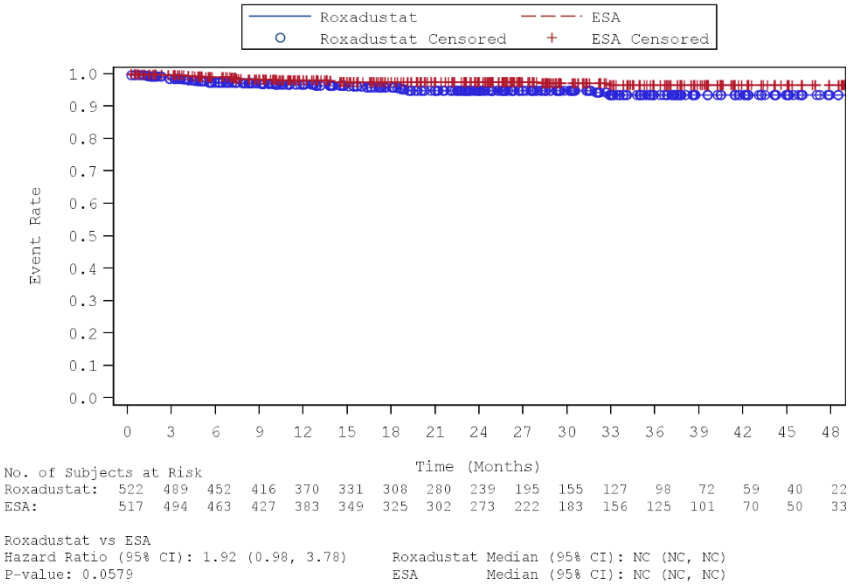


Abbildung Anhang 4G-622: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

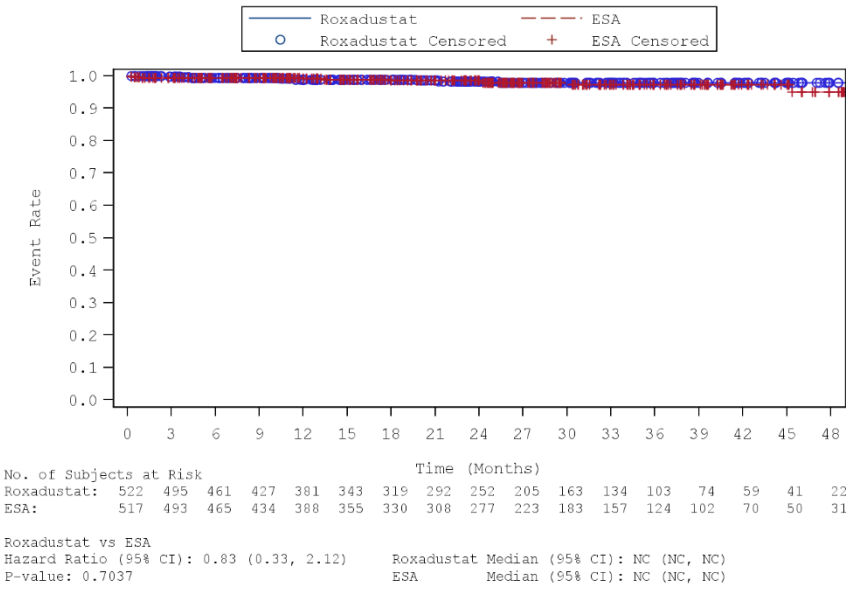


Abbildung Anhang 4G-623: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

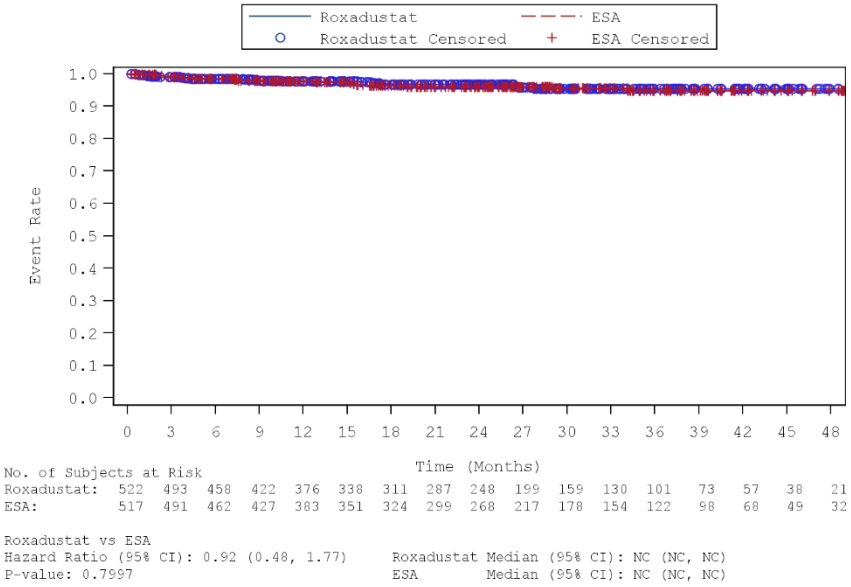


Abbildung Anhang 4G-624: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

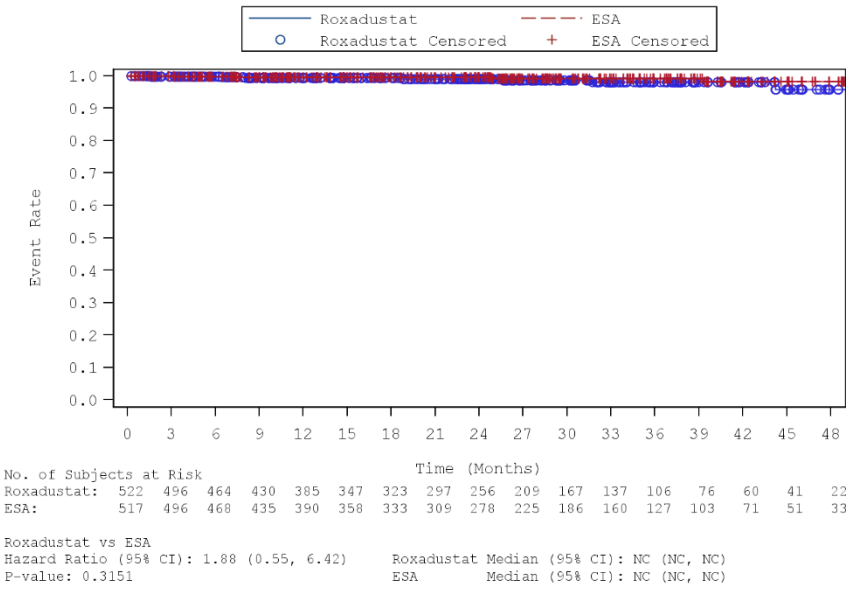


Abbildung Anhang 4G-625: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Plötzlicher Tod“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

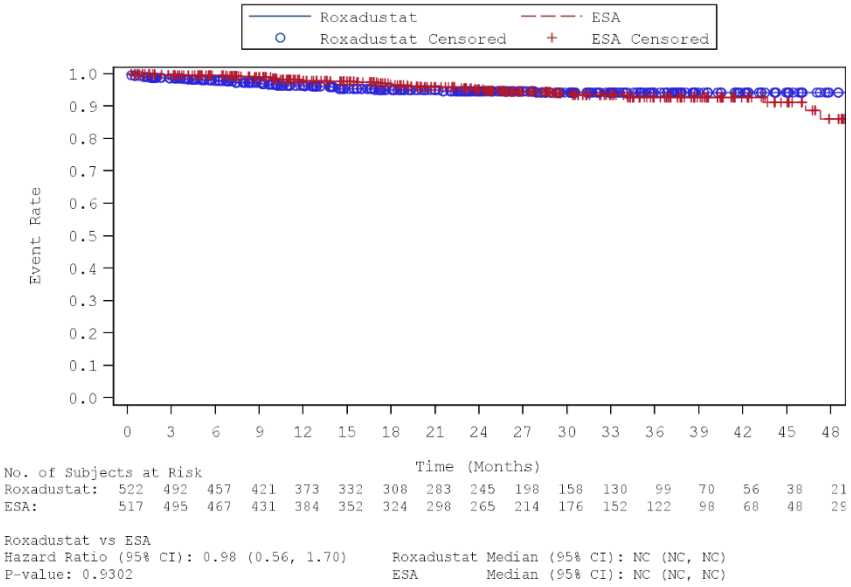


Abbildung Anhang 4G-626: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

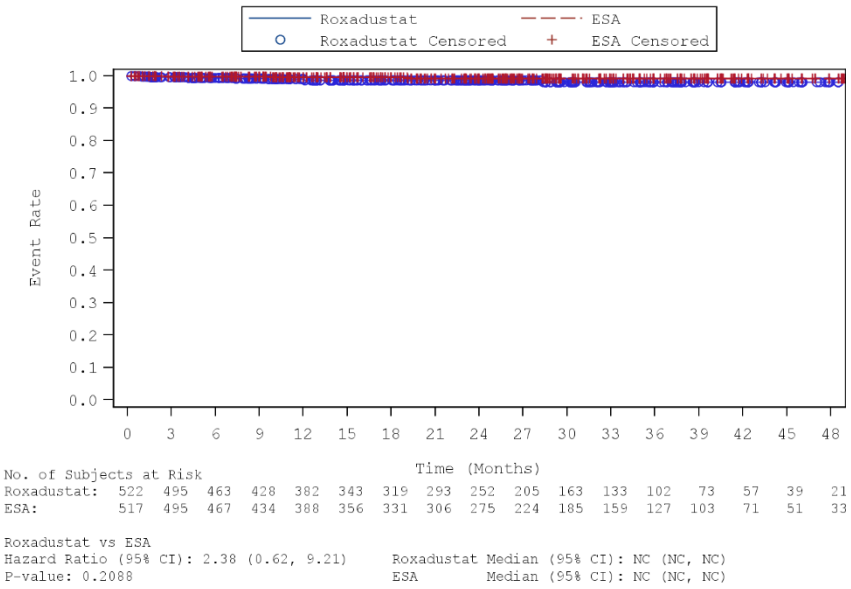


Abbildung Anhang 4G-627: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

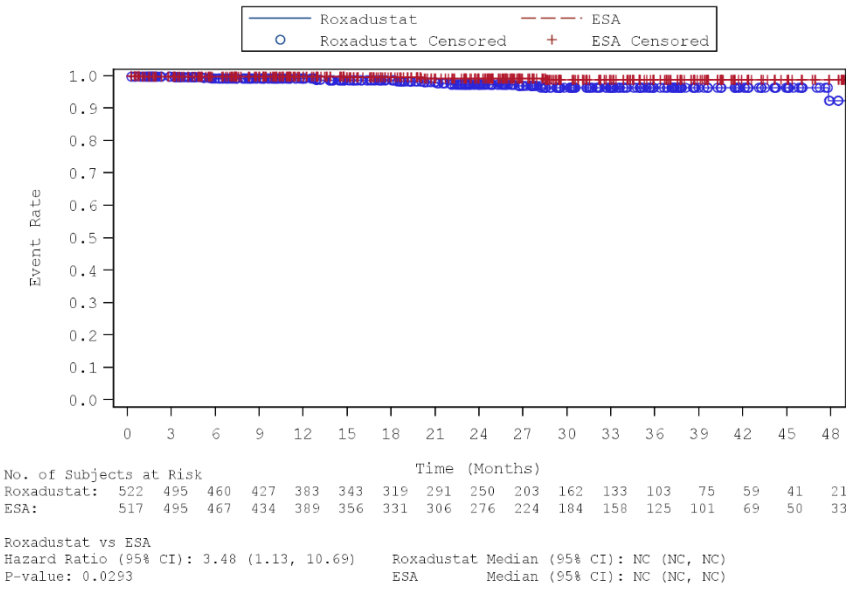


Abbildung Anhang 4G-628: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

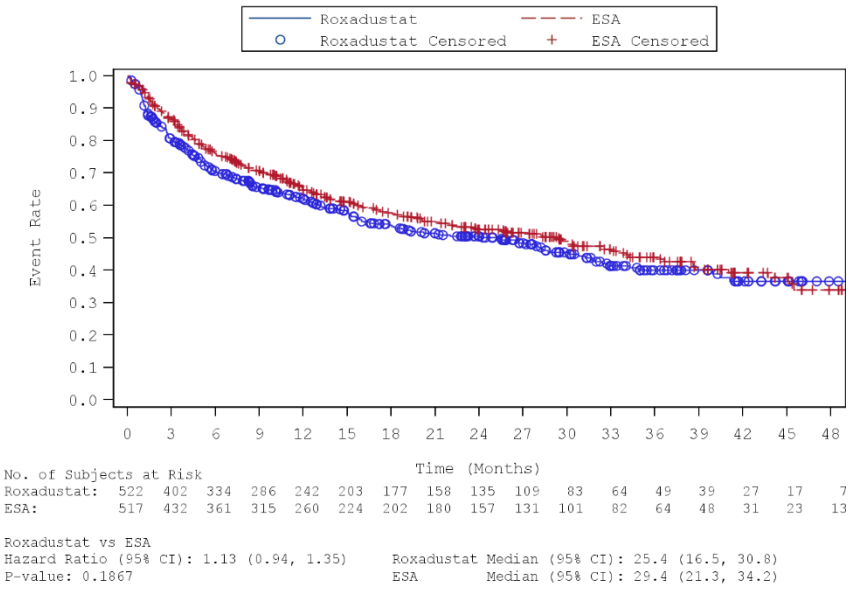


Abbildung Anhang 4G-629: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

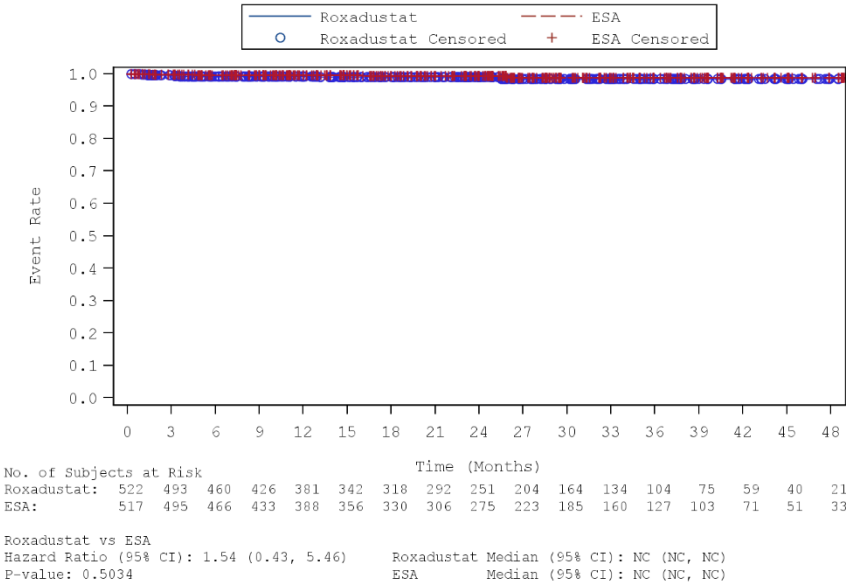


Abbildung Anhang 4G-630: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

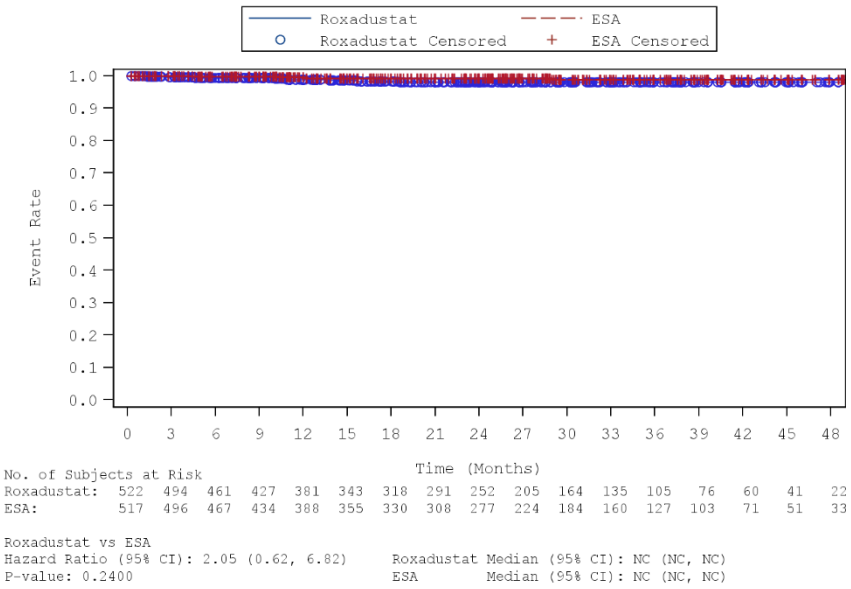


Abbildung Anhang 4G-631: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakteriämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

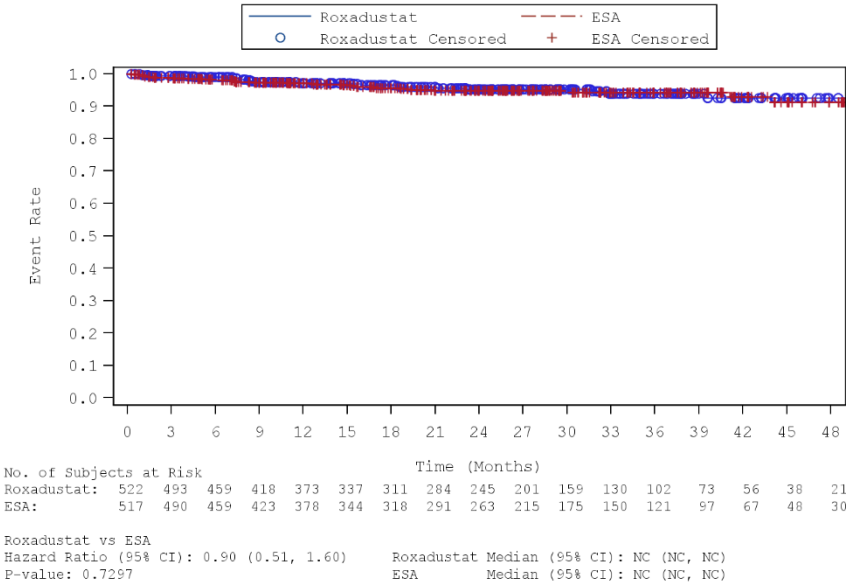


Abbildung Anhang 4G-632: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

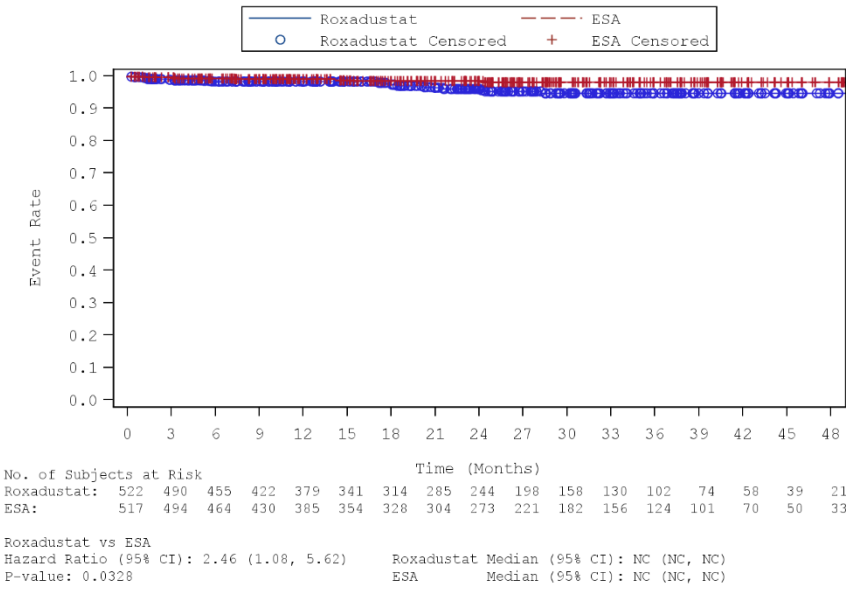


Abbildung Anhang 4G-633: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

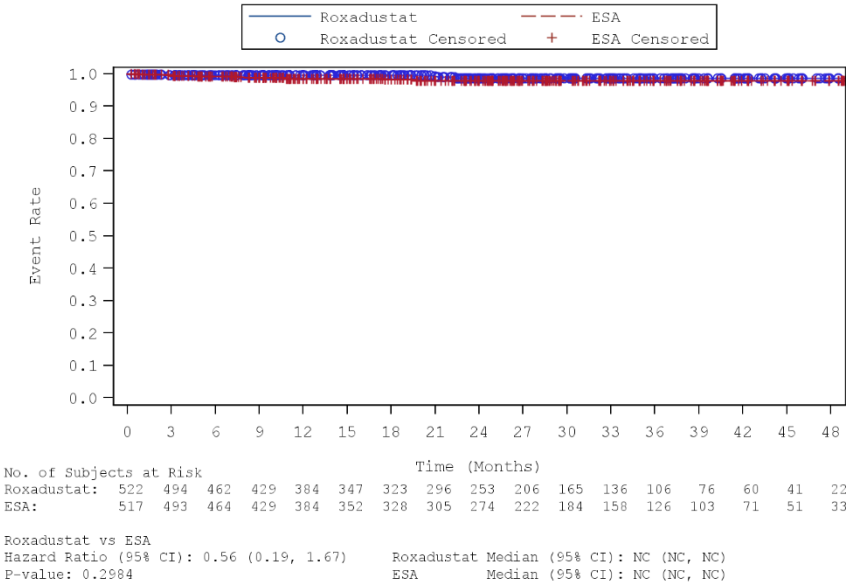


Abbildung Anhang 4G-634: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

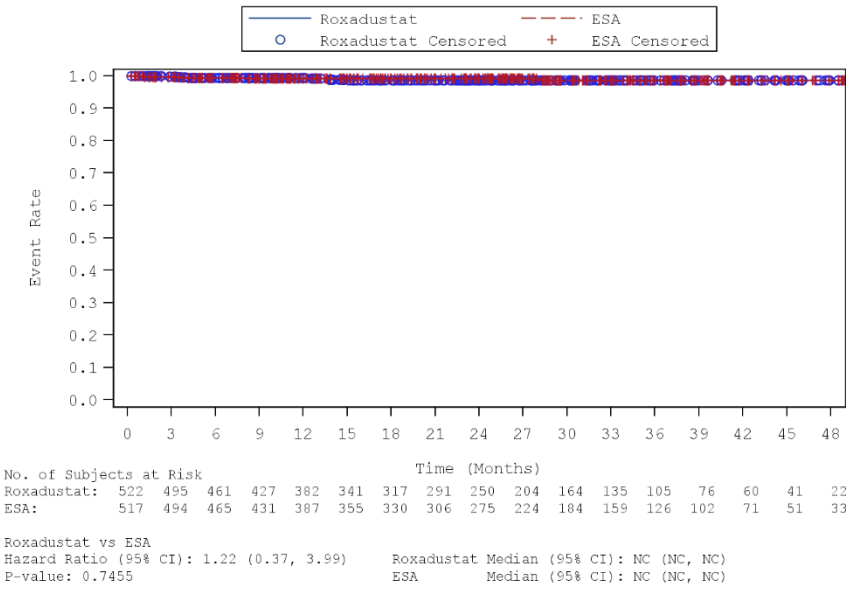


Abbildung Anhang 4G-635: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

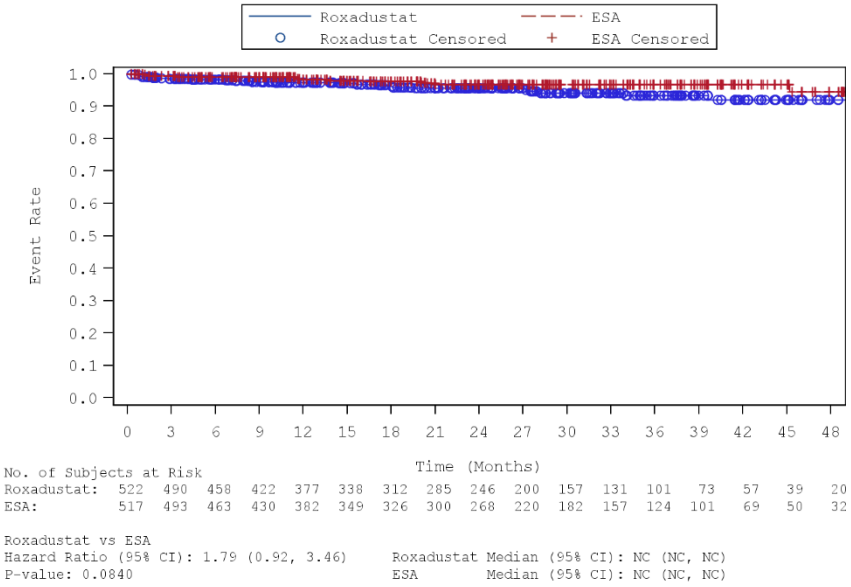


Abbildung Anhang 4G-636: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

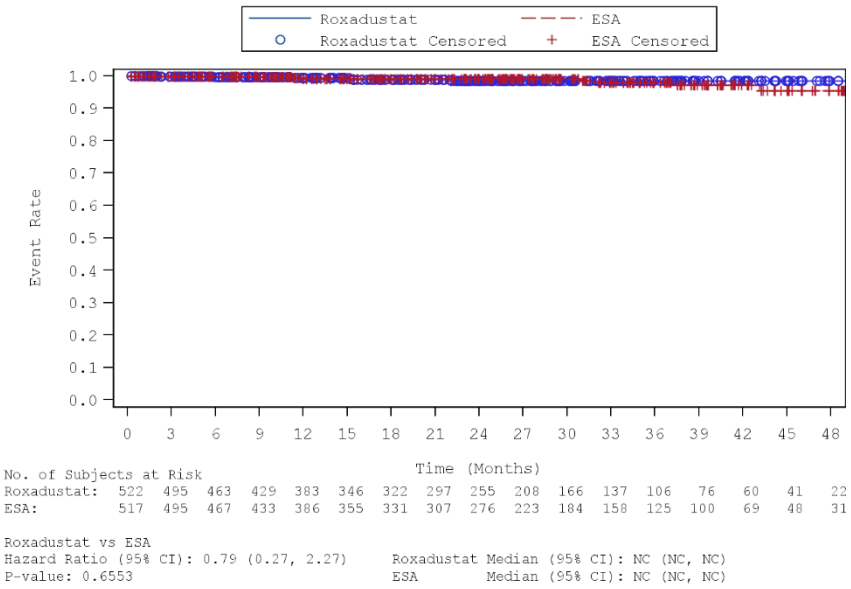


Abbildung Anhang 4G-637: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

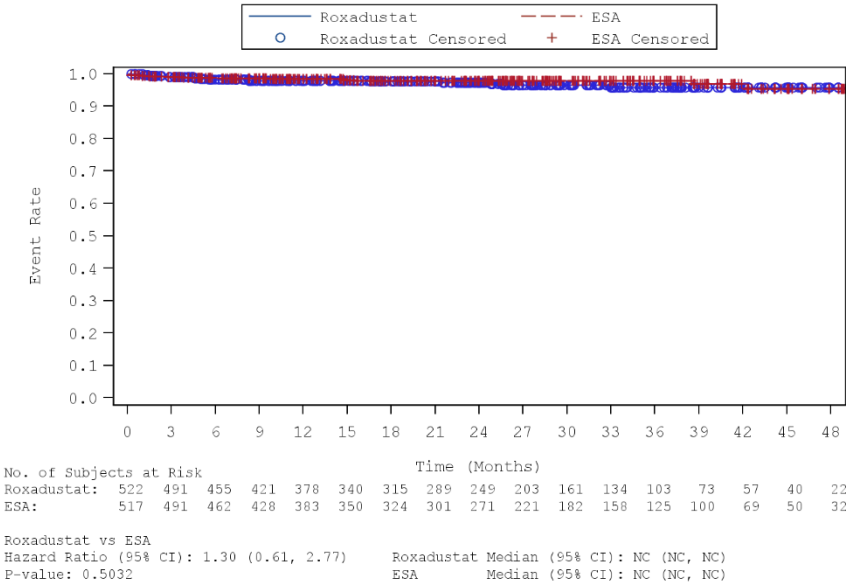


Abbildung Anhang 4G-638: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

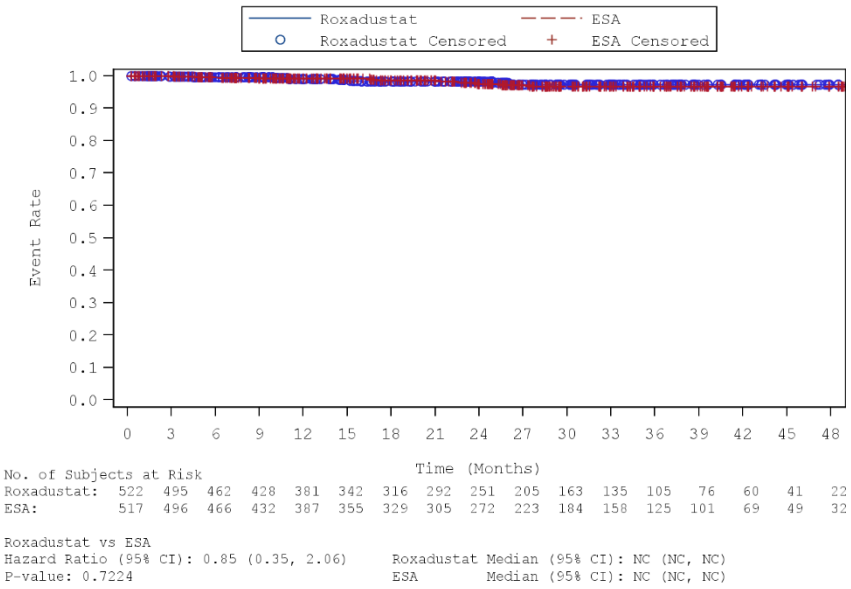


Abbildung Anhang 4G-639: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

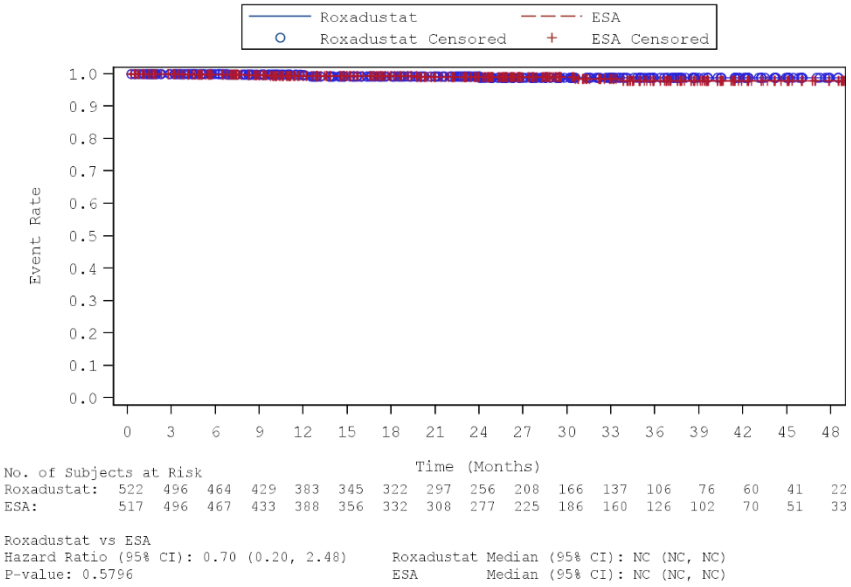


Abbildung Anhang 4G-640: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

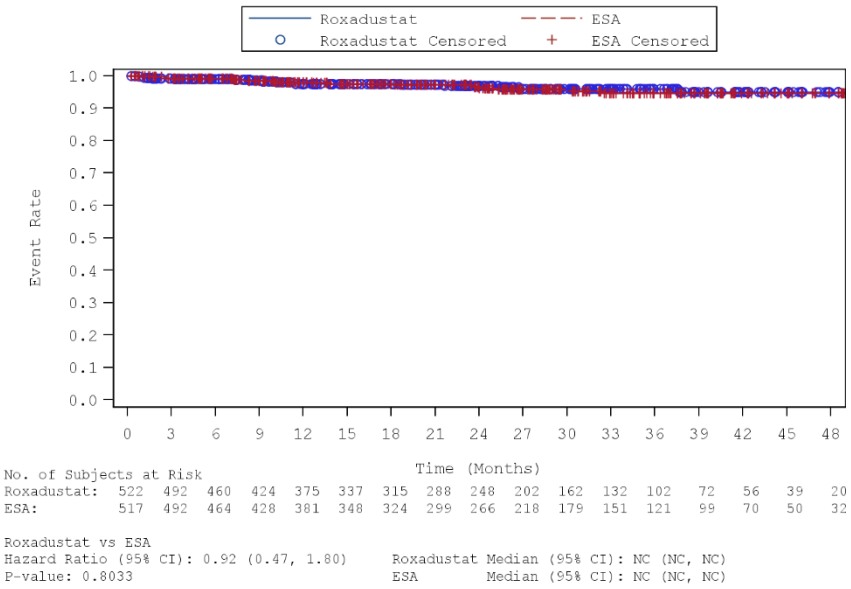


Abbildung Anhang 4G-641: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

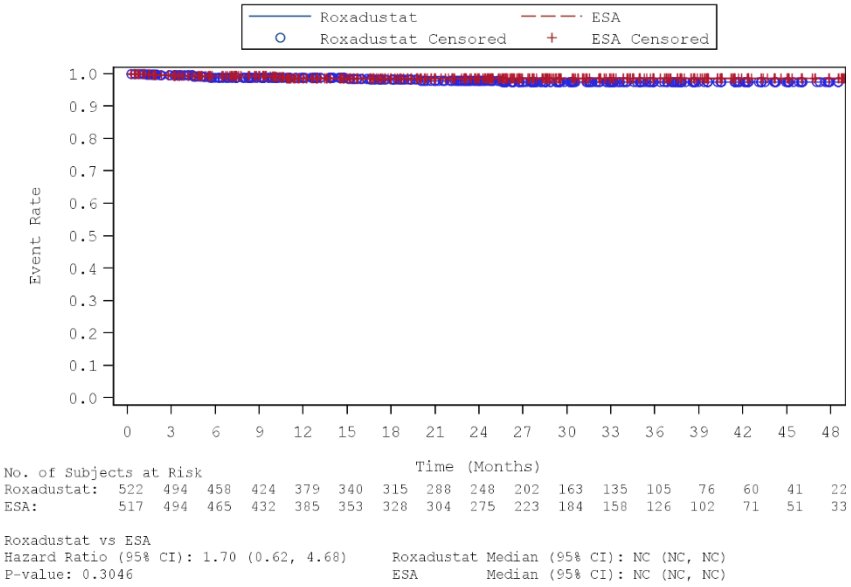


Abbildung Anhang 4G-642: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

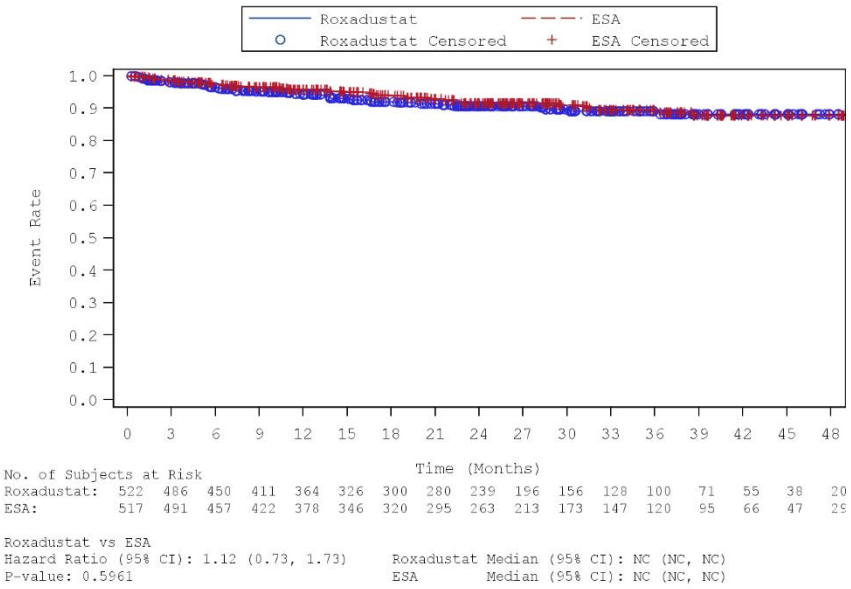


Abbildung Anhang 4G-643: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

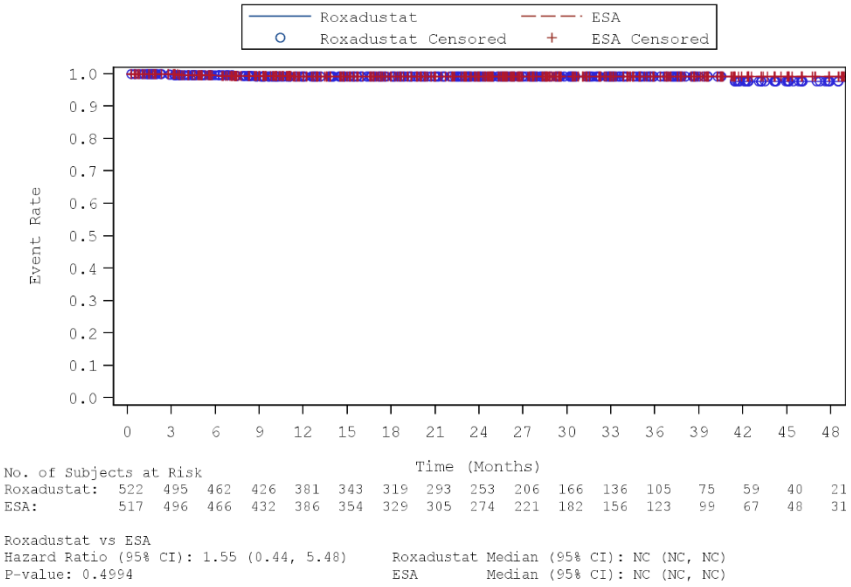


Abbildung Anhang 4G-644: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Chronische Pyelonephritis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

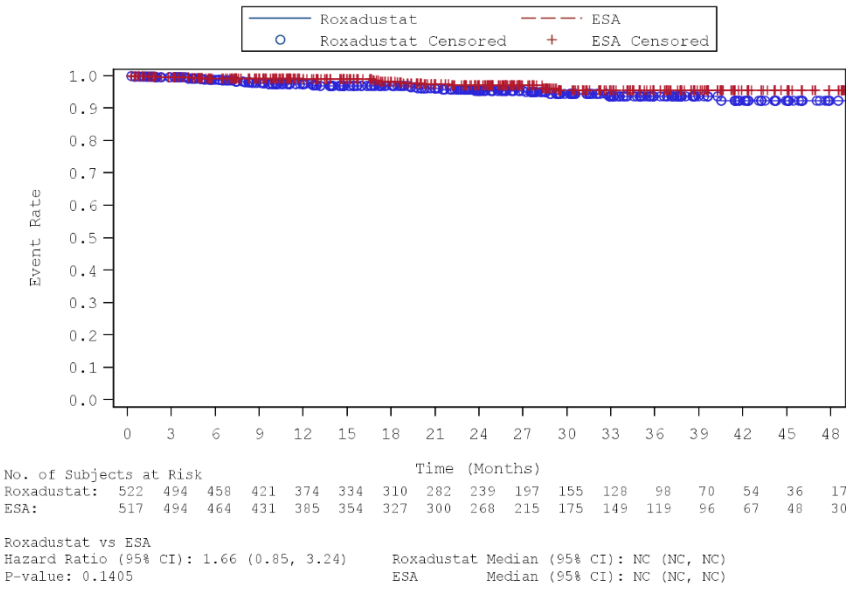


Abbildung Anhang 4G-645: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

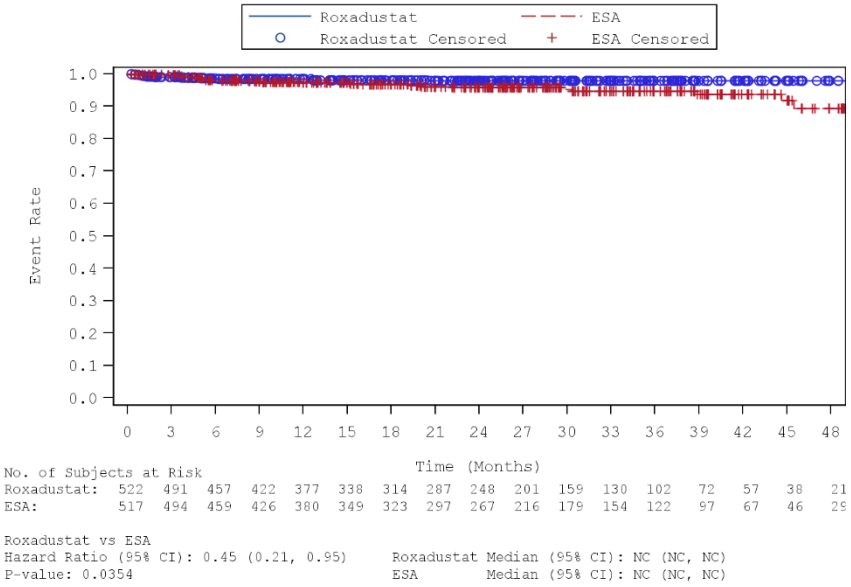


Abbildung Anhang 4G-646: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

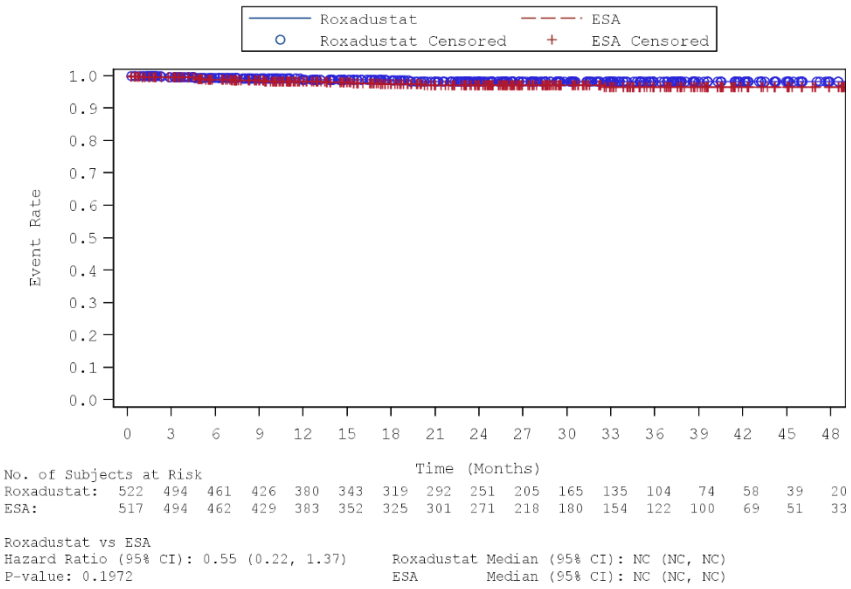


Abbildung Anhang 4G-647: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

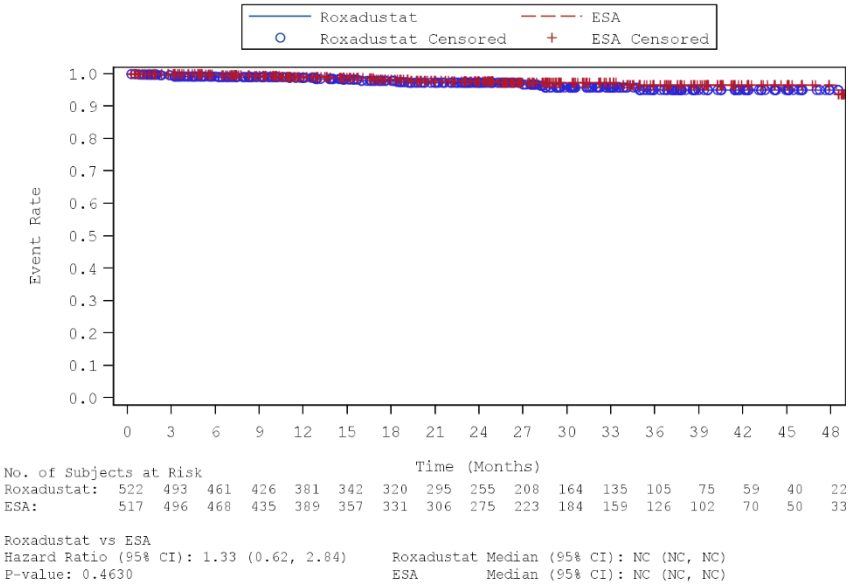


Abbildung Anhang 4G-648: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

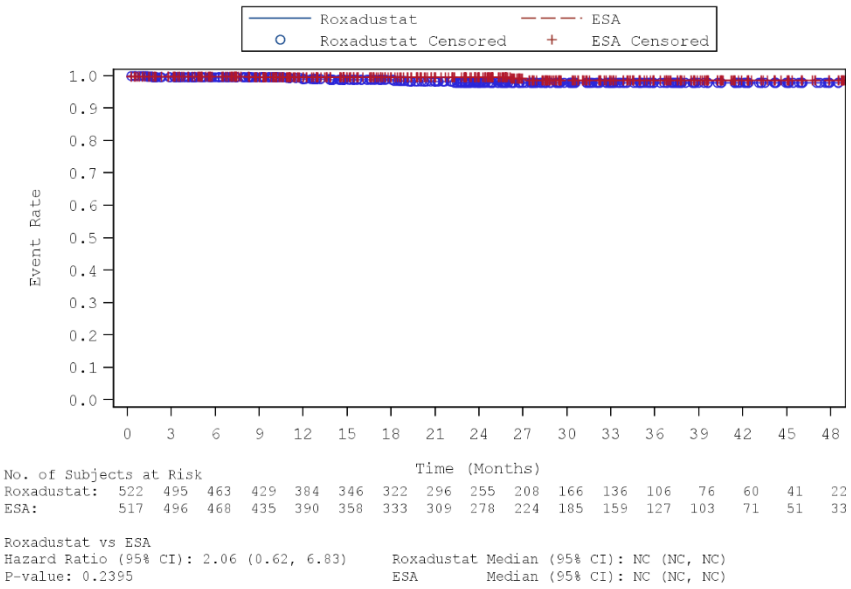


Abbildung Anhang 4G-649: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

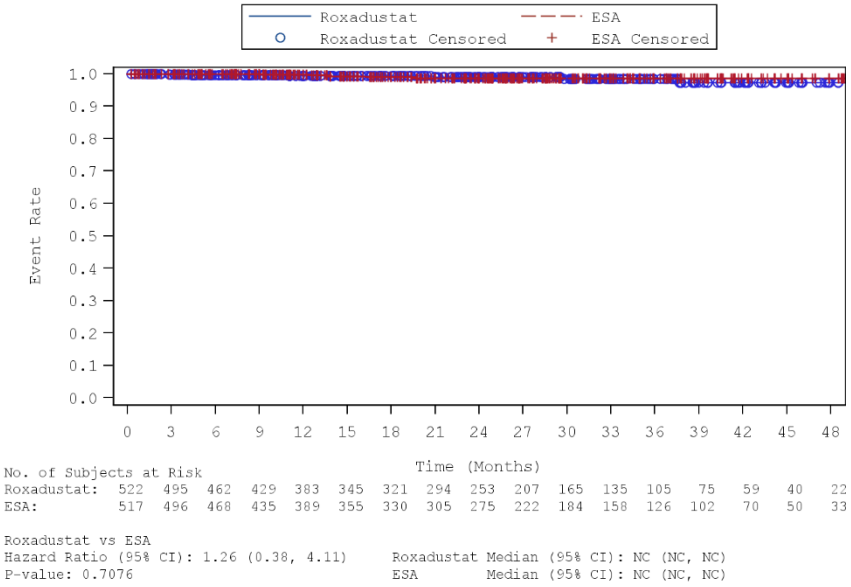


Abbildung Anhang 4G-650: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

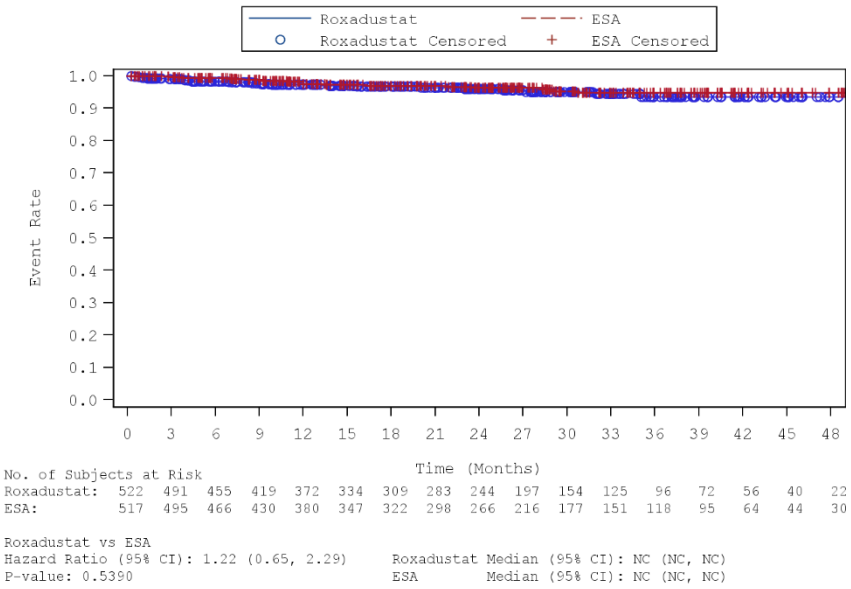


Abbildung Anhang 4G-651: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

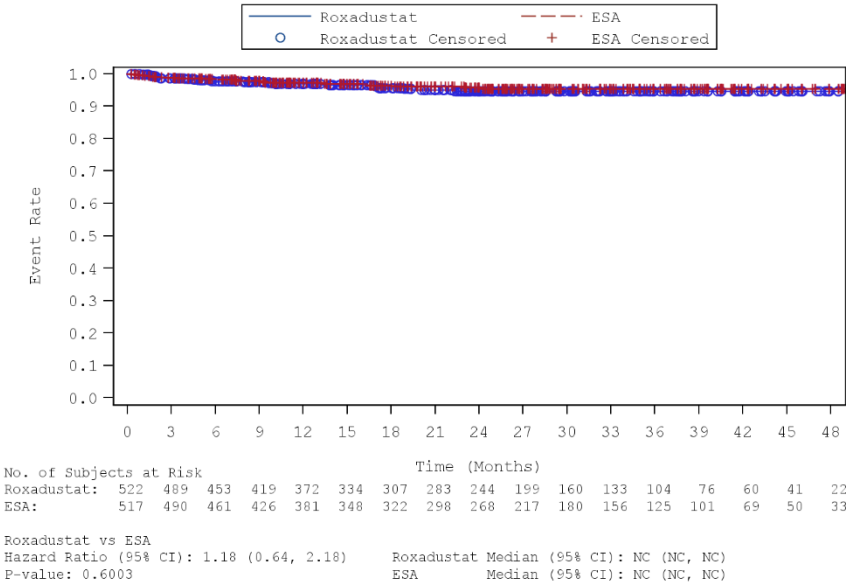


Abbildung Anhang 4G-652: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

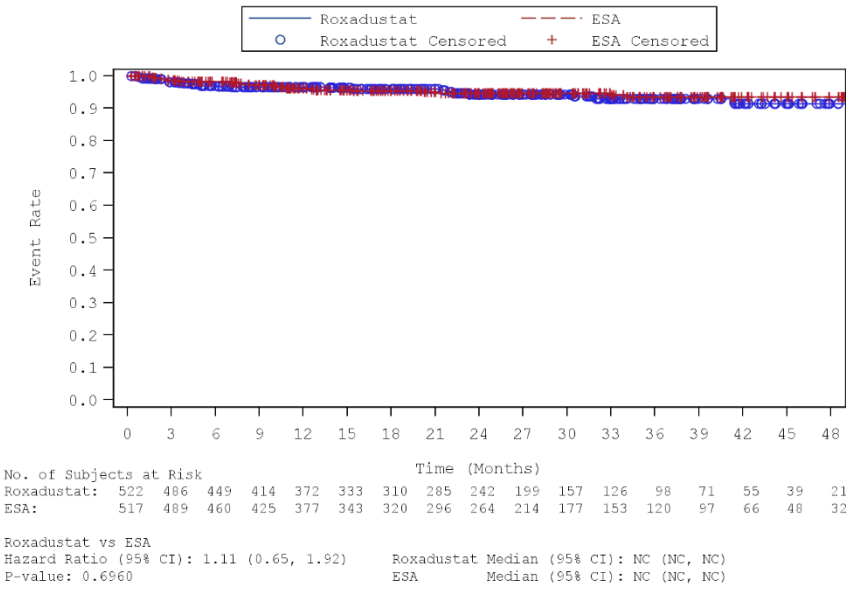


Abbildung Anhang 4G-653: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

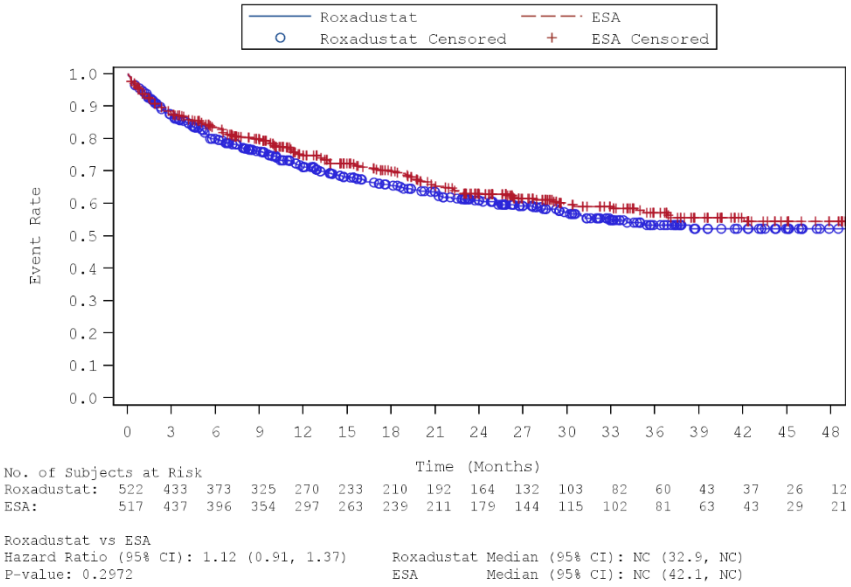


Abbildung Anhang 4G-654: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

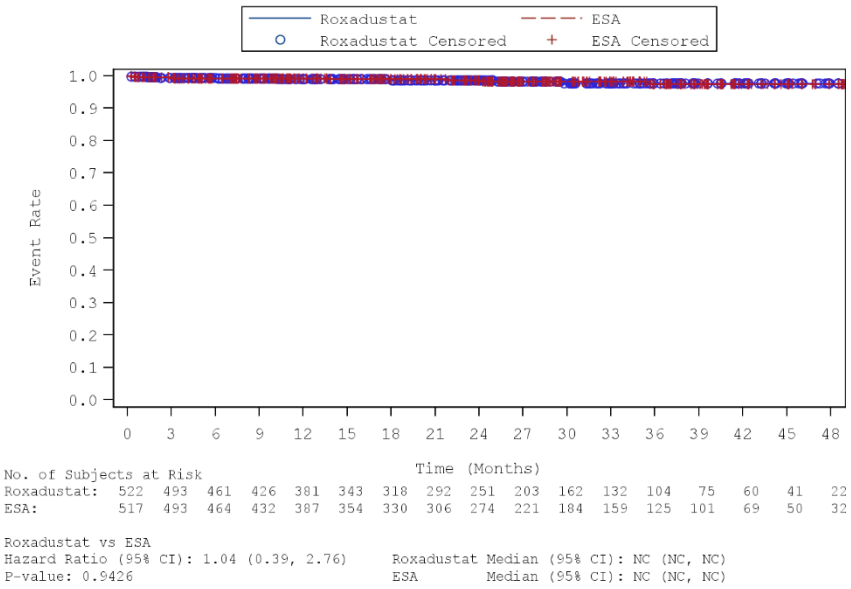


Abbildung Anhang 4G-655: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verschluss einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

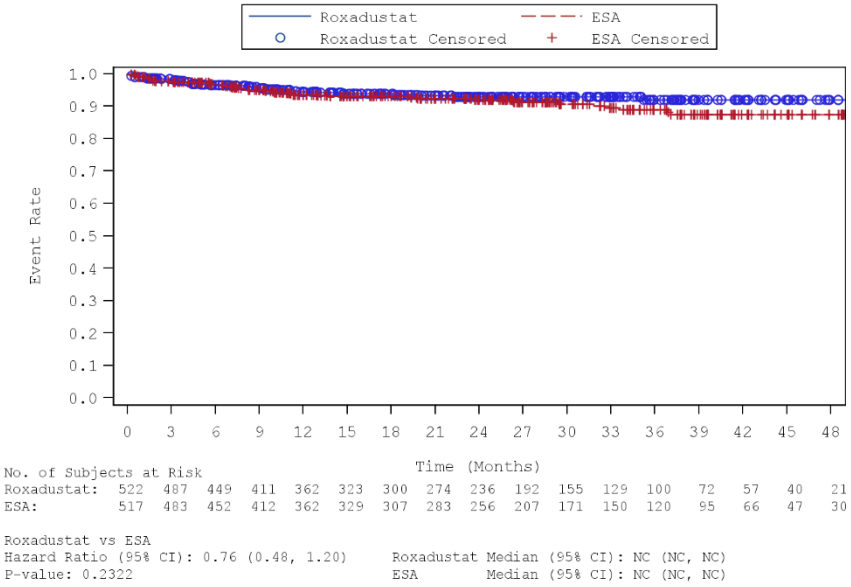


Abbildung Anhang 4G-656: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

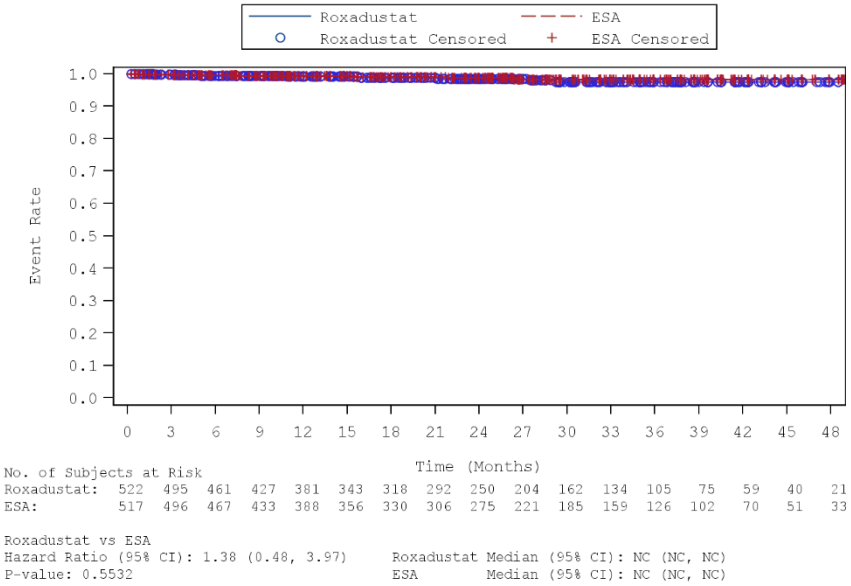


Abbildung Anhang 4G-657: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hämatom an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

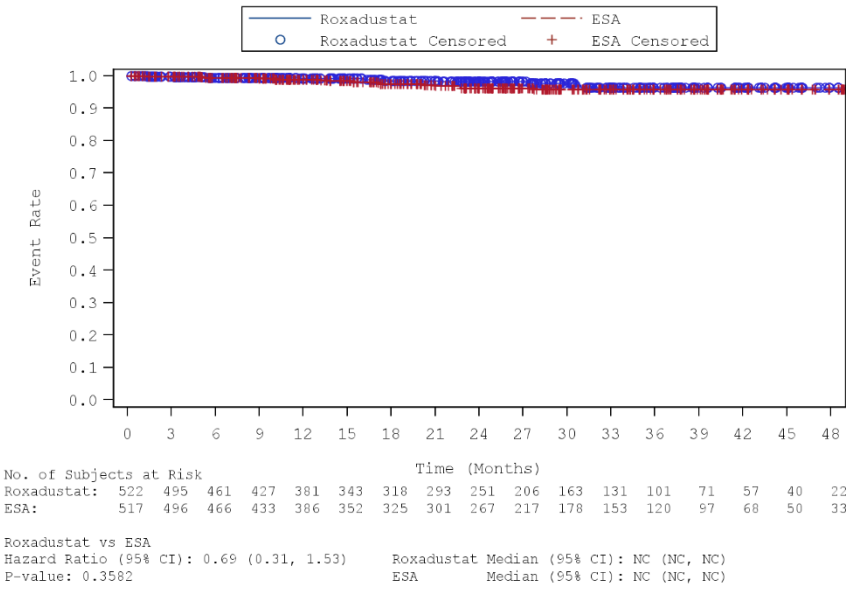


Abbildung Anhang 4G-658: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

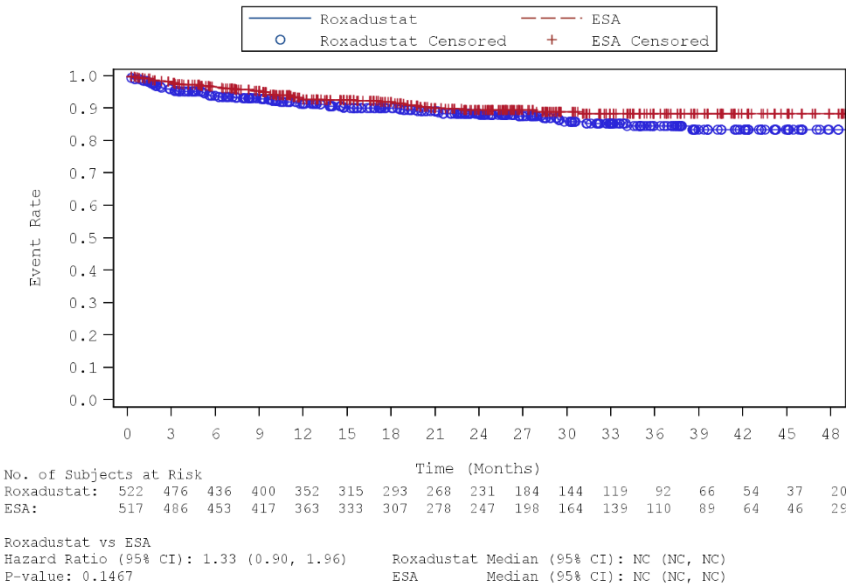


Abbildung Anhang 4G-659: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

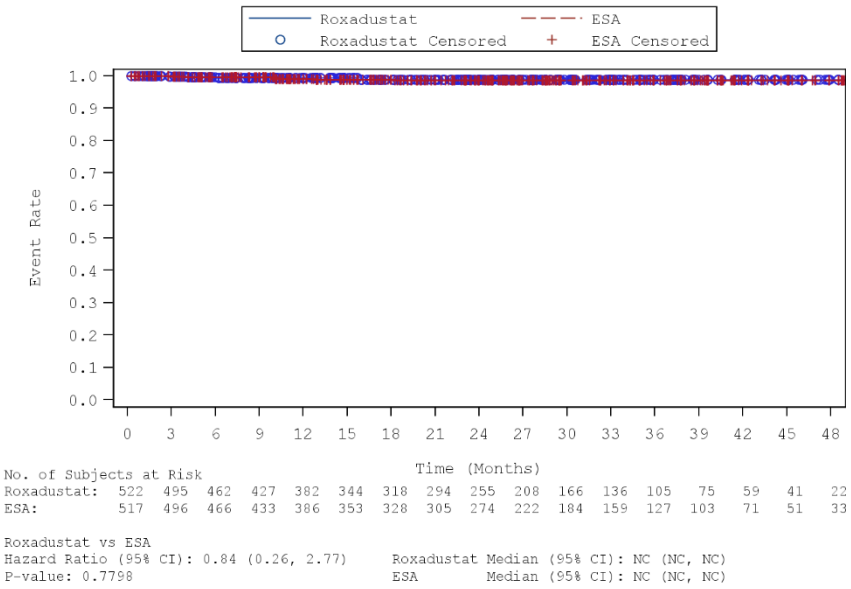


Abbildung Anhang 4G-660: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

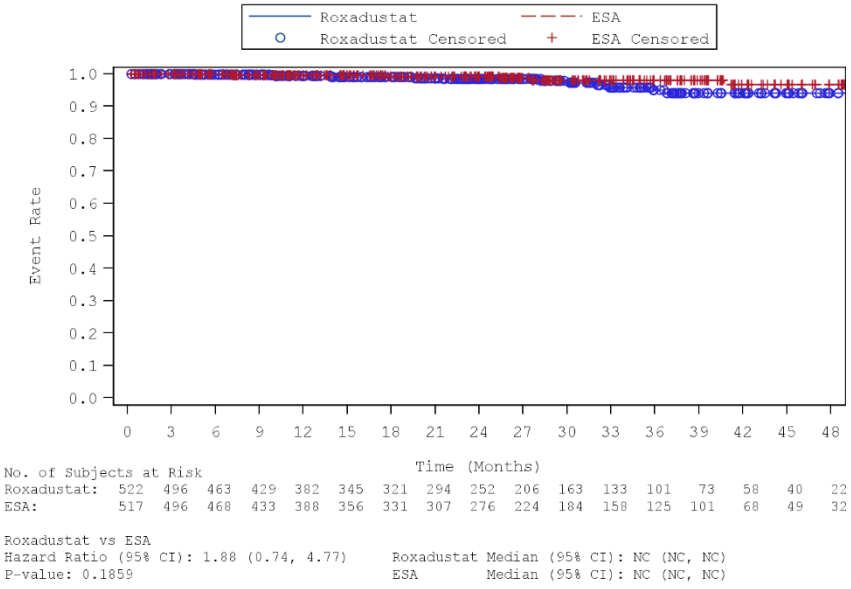


Abbildung Anhang 4G-661: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

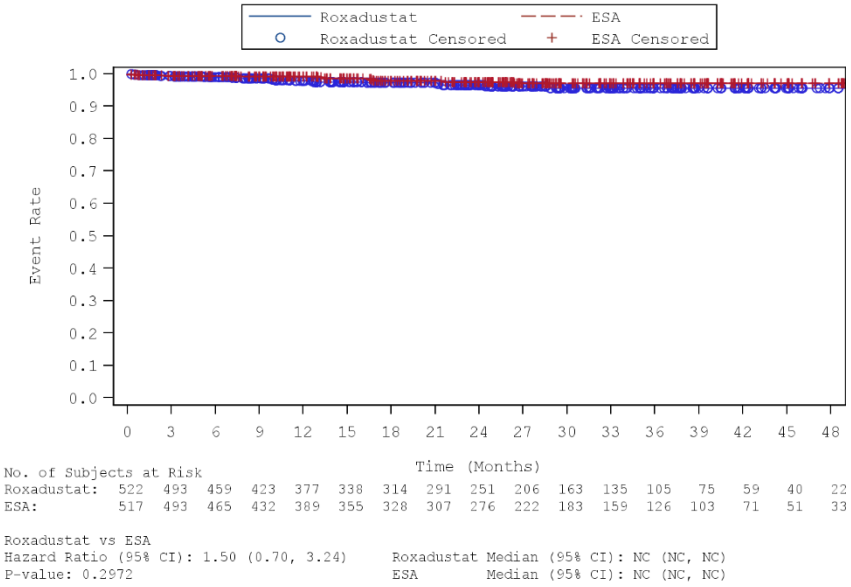


Abbildung Anhang 4G-662: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

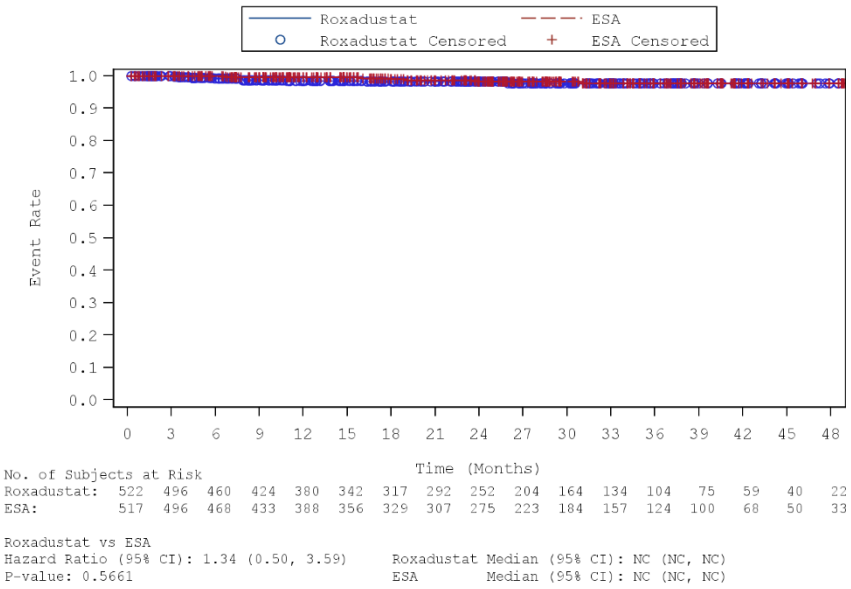


Abbildung Anhang 4G-663: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

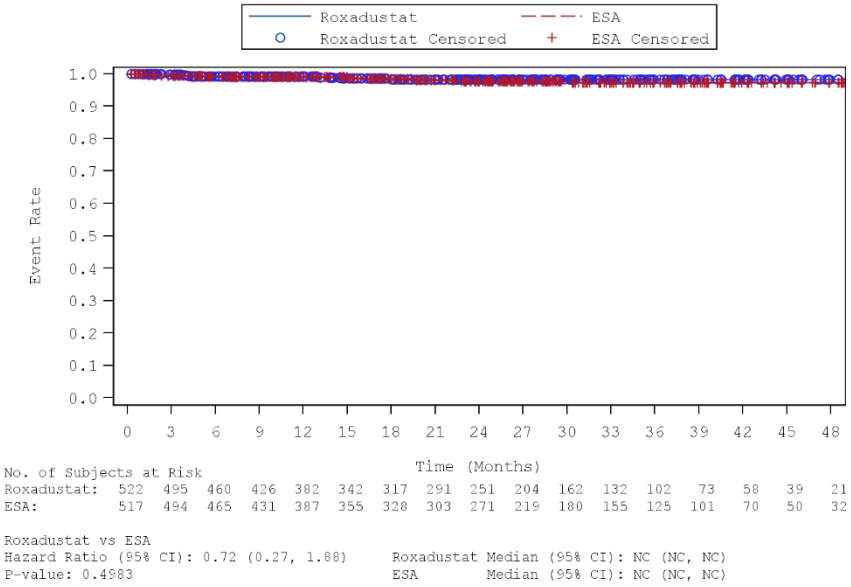


Abbildung Anhang 4G-664: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypertonie bei einem Eingriff“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

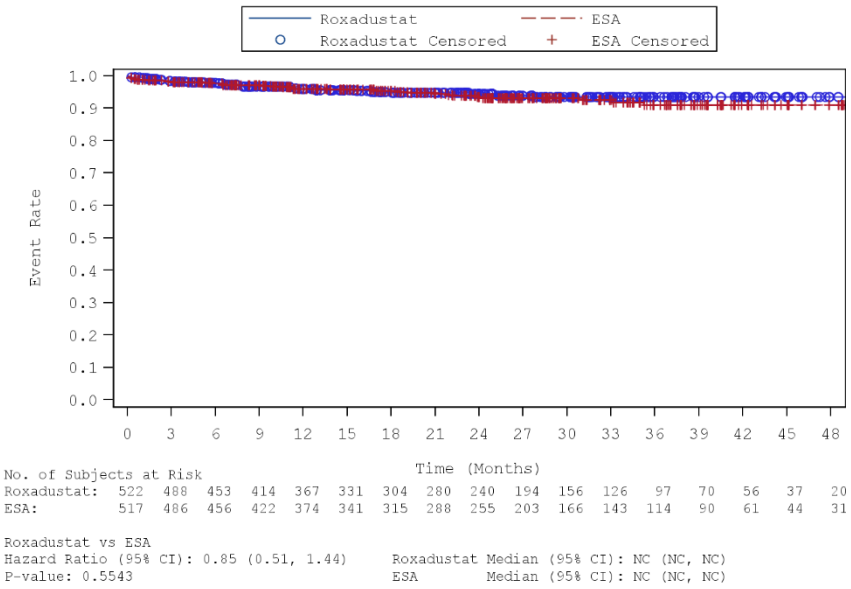


Abbildung Anhang 4G-665: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

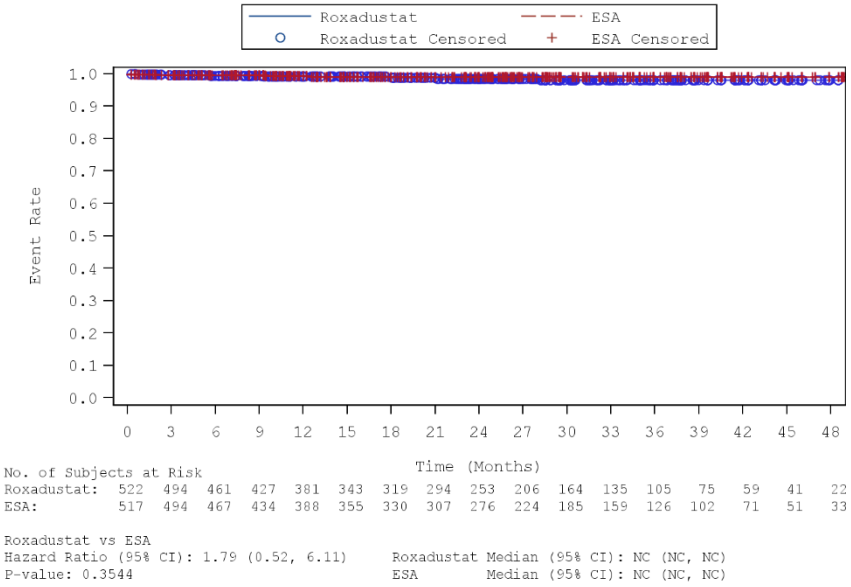


Abbildung Anhang 4G-666: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

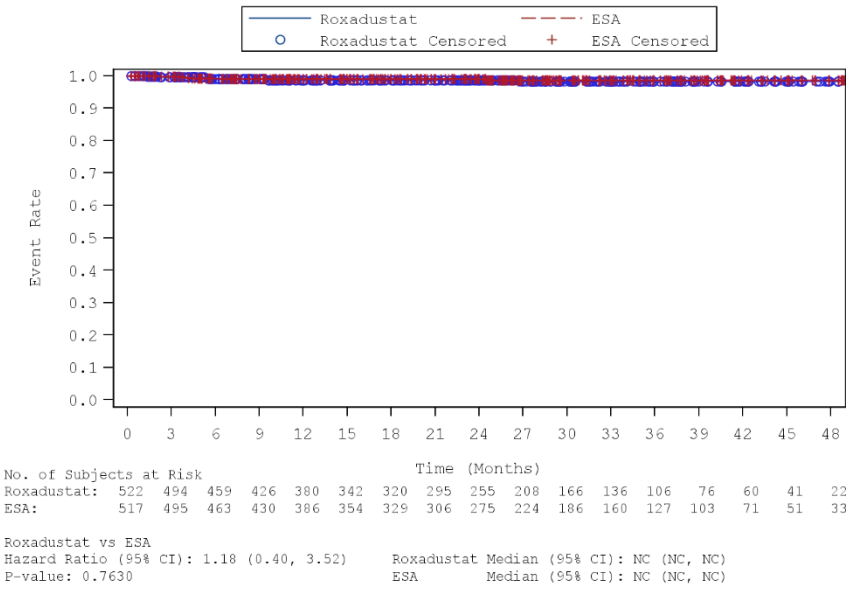


Abbildung Anhang 4G-667: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

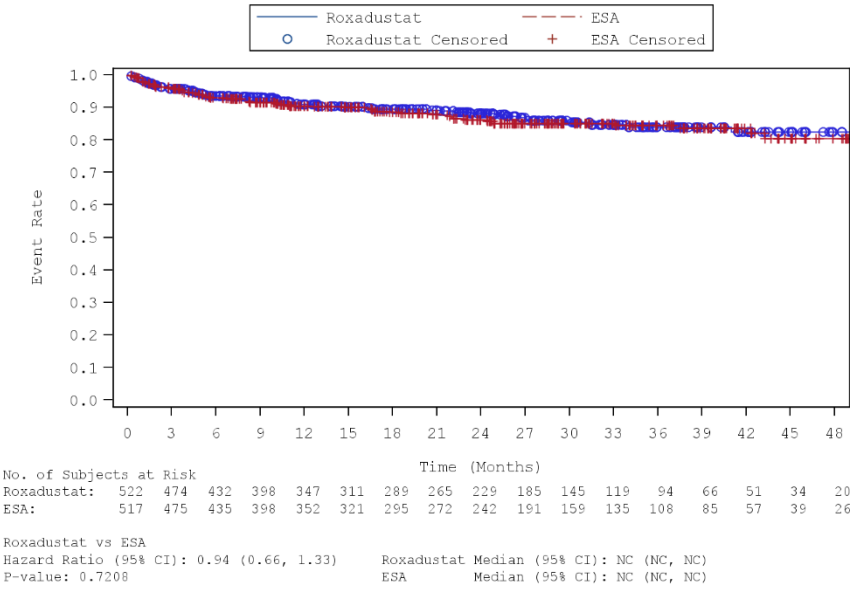


Abbildung Anhang 4G-668: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

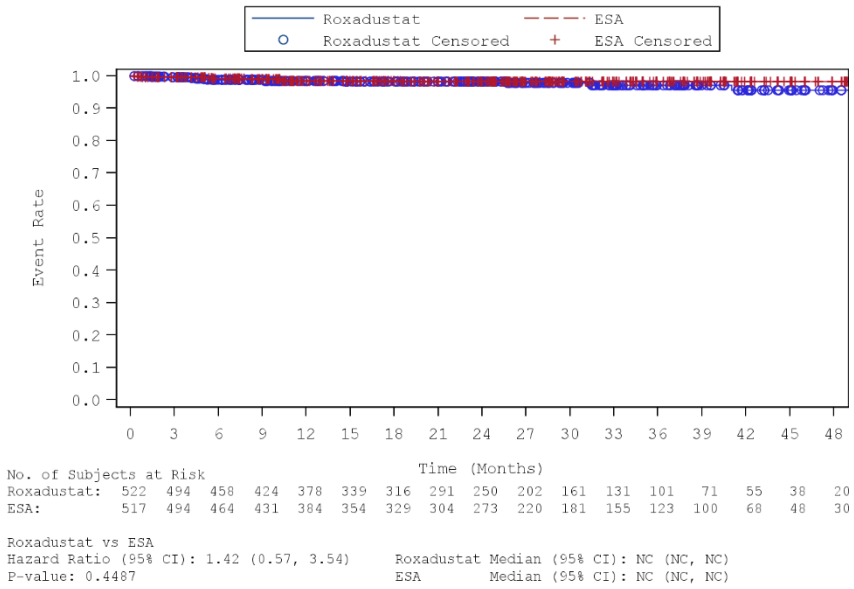


Abbildung Anhang 4G-669: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

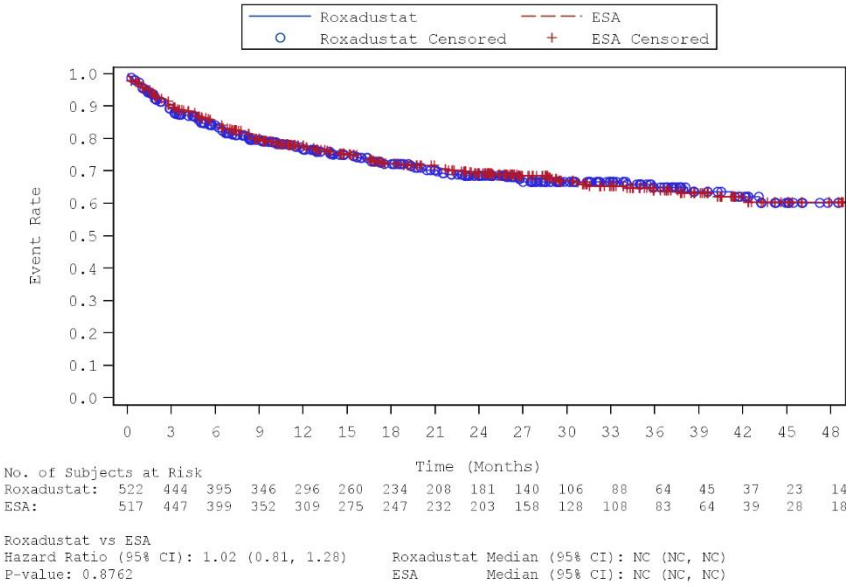


Abbildung Anhang 4G-670: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

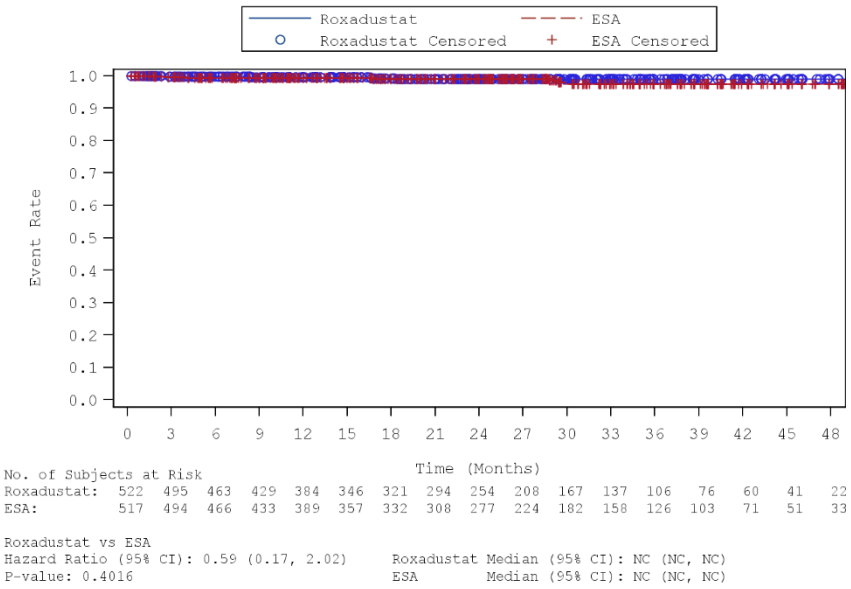


Abbildung Anhang 4G-671: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

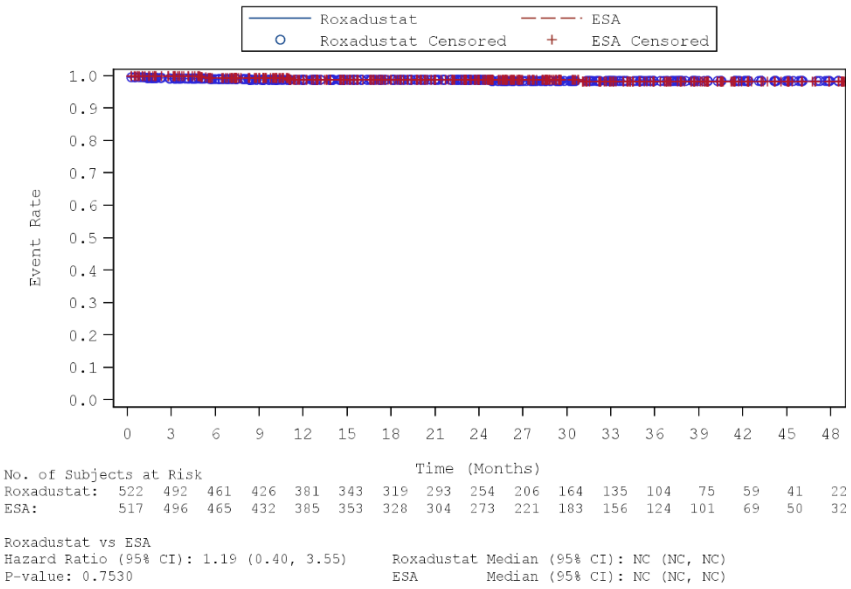


Abbildung Anhang 4G-672: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

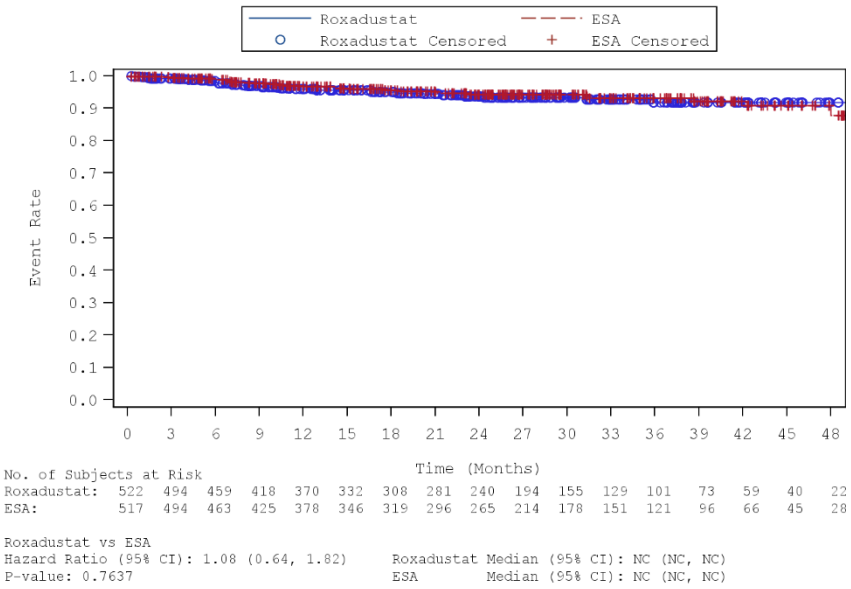


Abbildung Anhang 4G-673: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

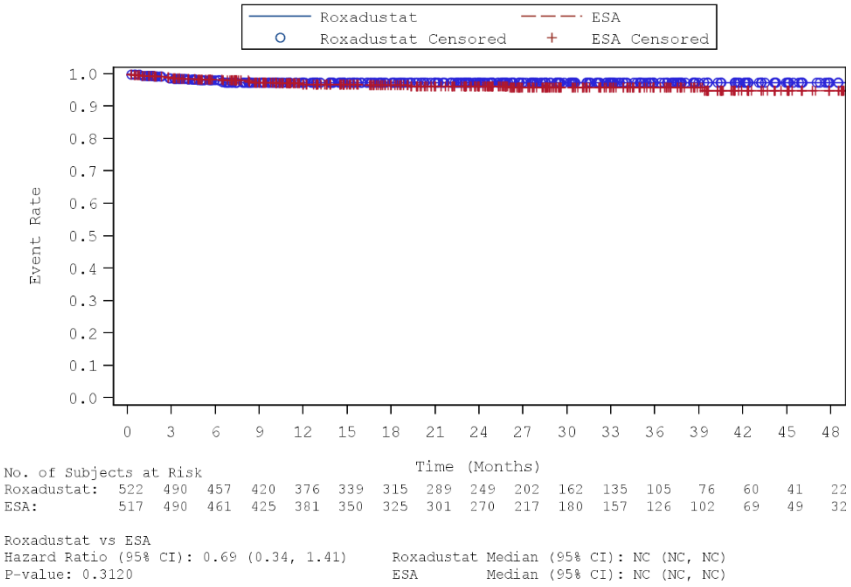


Abbildung Anhang 4G-674: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

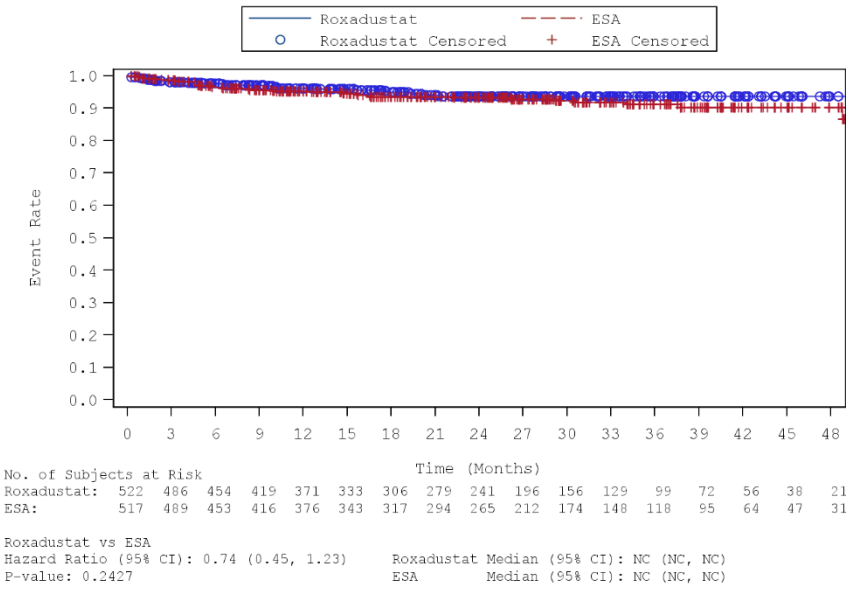


Abbildung Anhang 4G-675: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

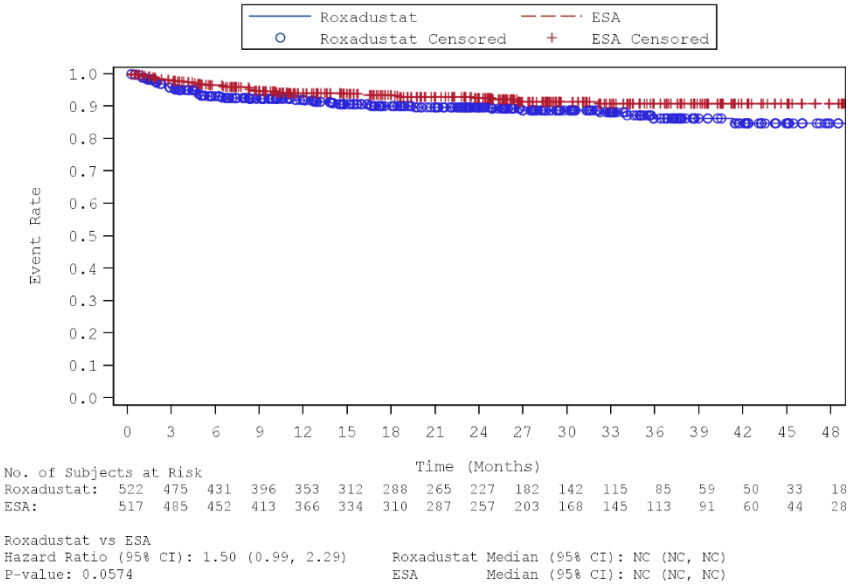


Abbildung Anhang 4G-676: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

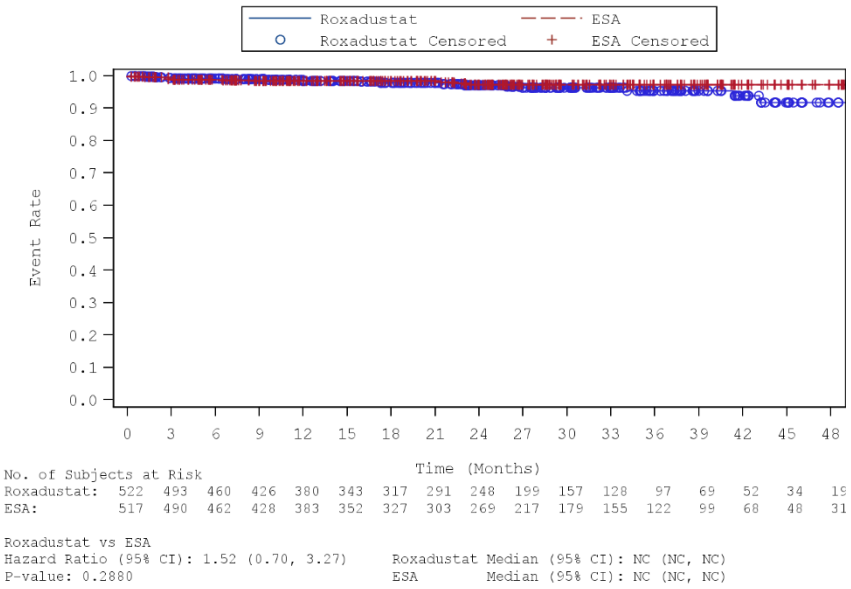


Abbildung Anhang 4G-677: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

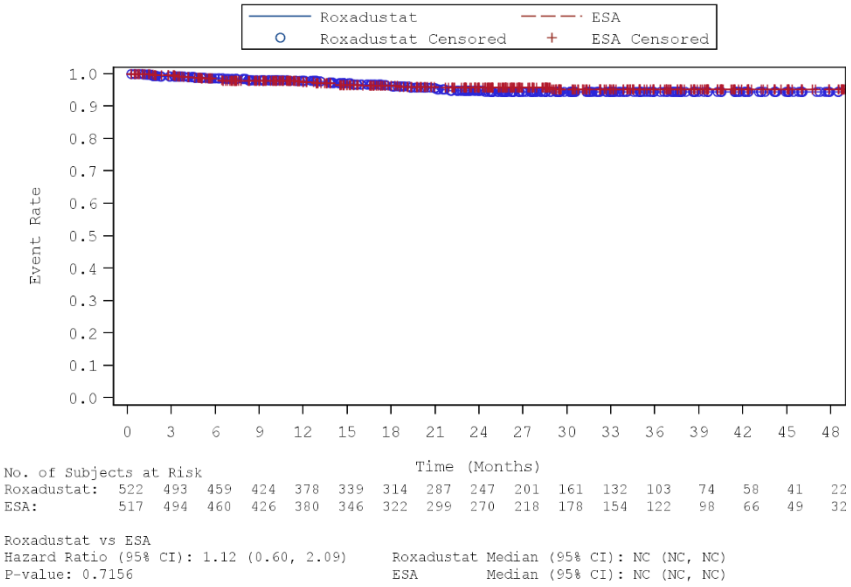


Abbildung Anhang 4G-678: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

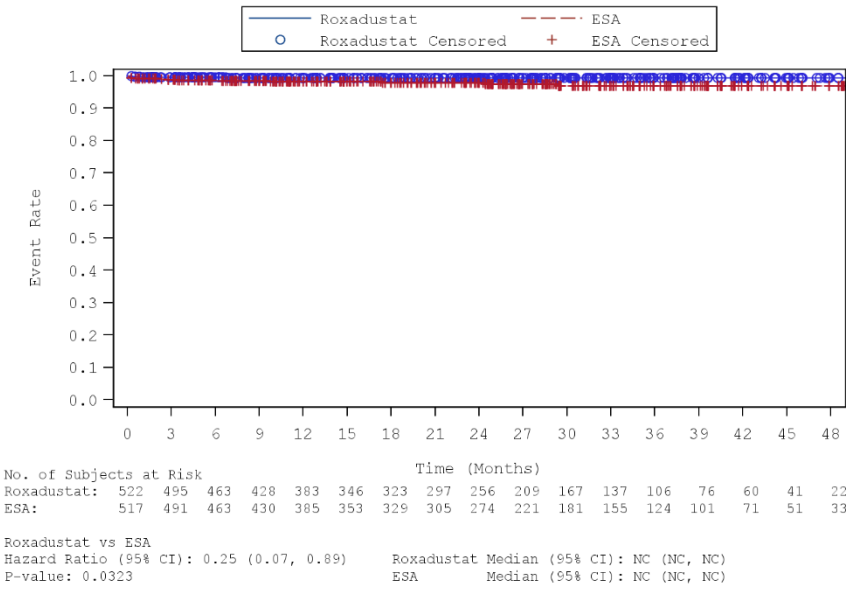


Abbildung Anhang 4G-679: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

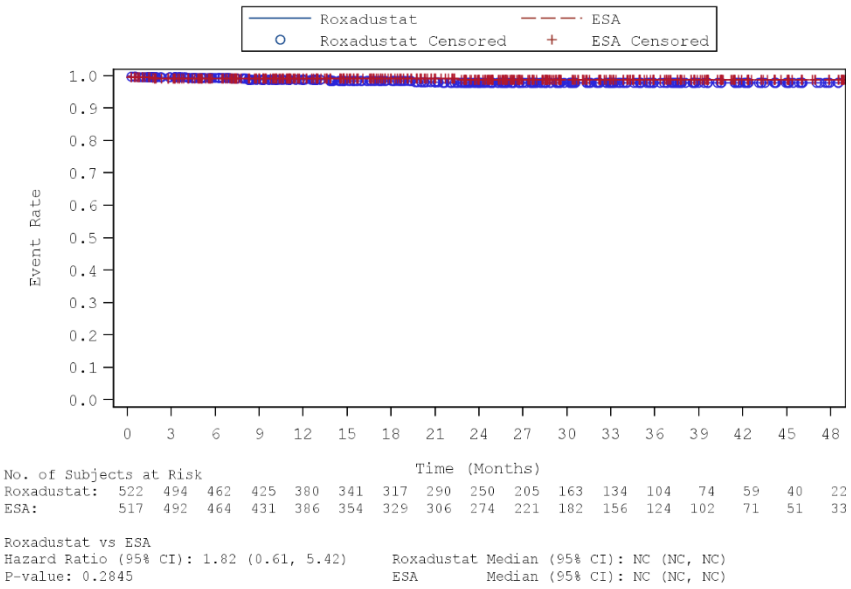


Abbildung Anhang 4G-680: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

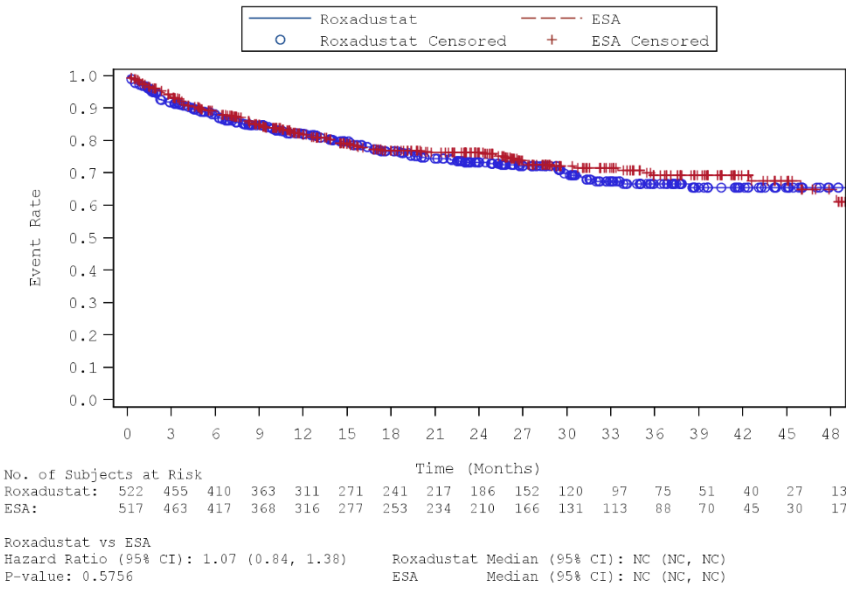


Abbildung Anhang 4G-681: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

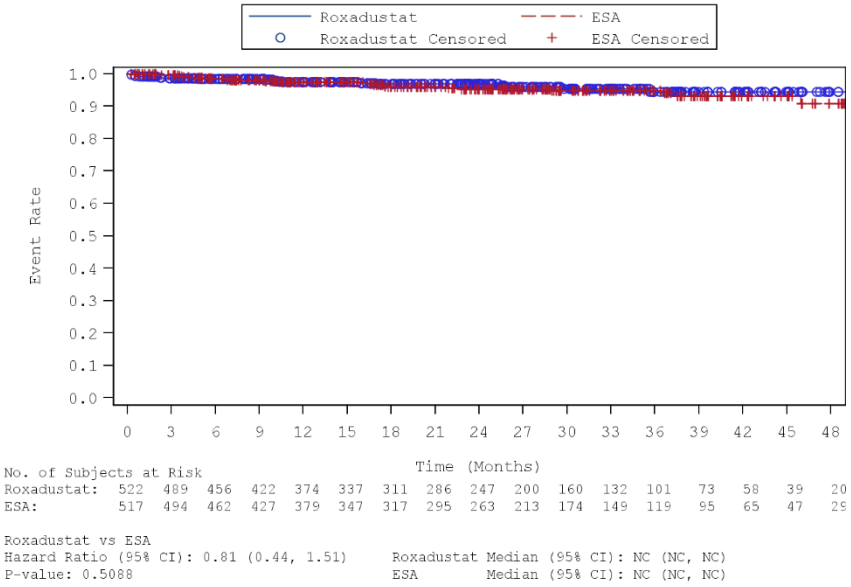


Abbildung Anhang 4G-682: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

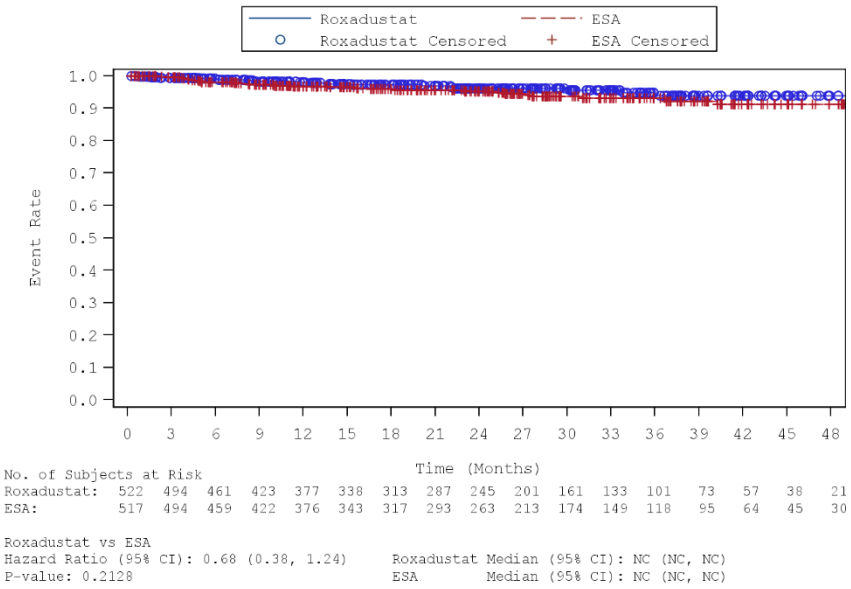


Abbildung Anhang 4G-683: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

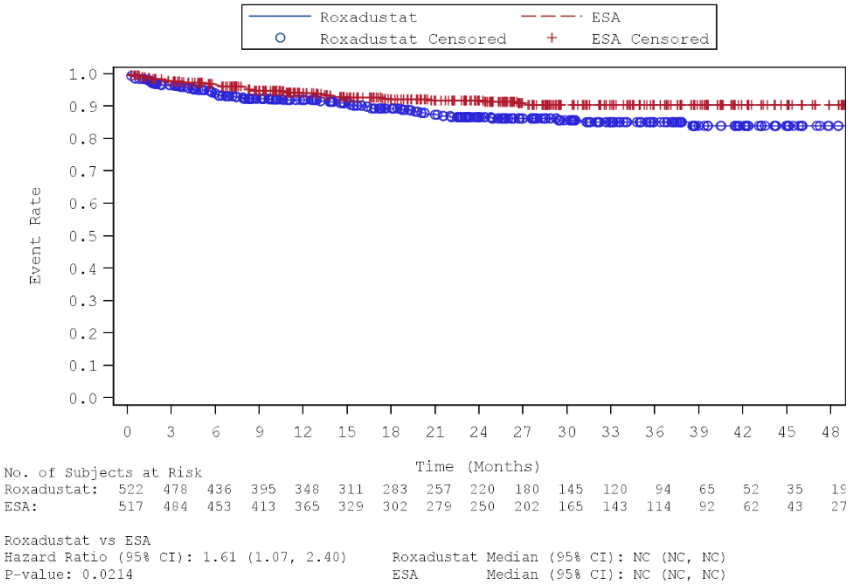


Abbildung Anhang 4G-684: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

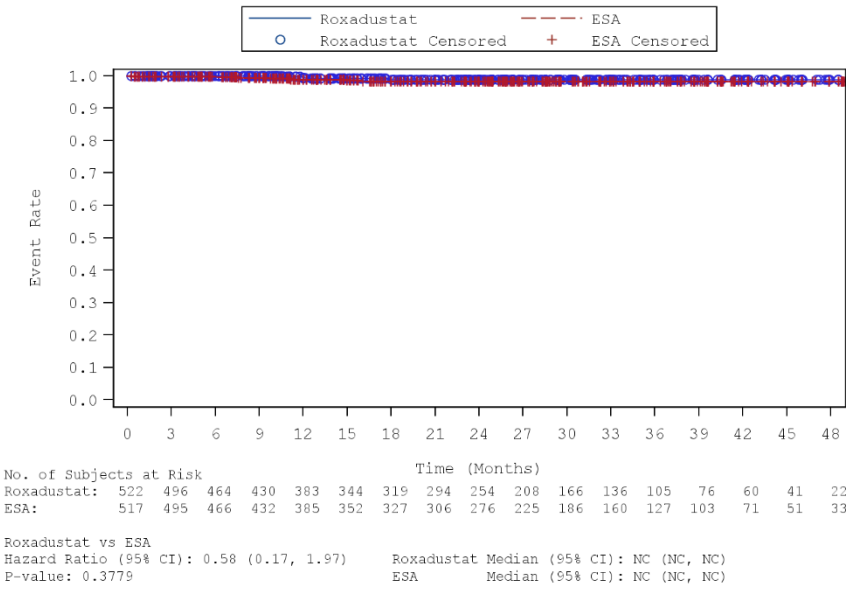


Abbildung Anhang 4G-685: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

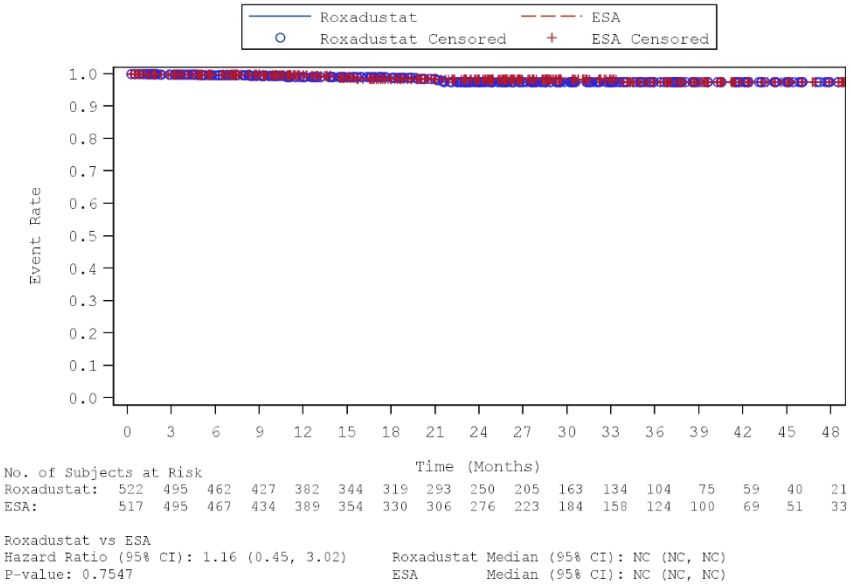


Abbildung Anhang 4G-686: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

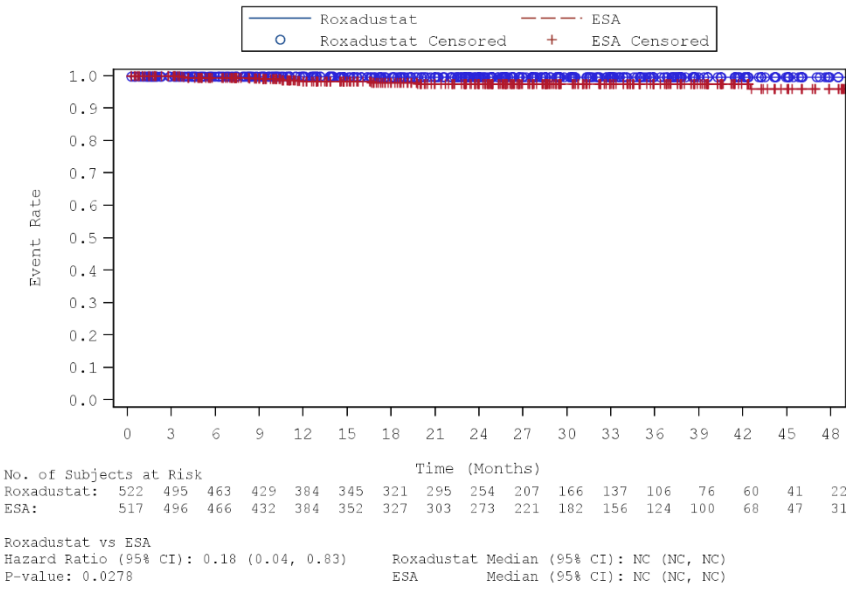


Abbildung Anhang 4G-687: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

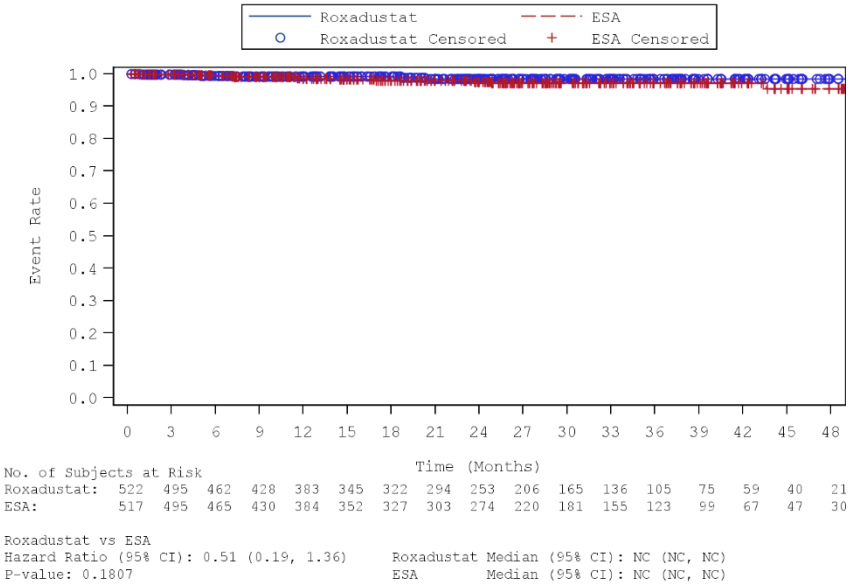


Abbildung Anhang 4G-688: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

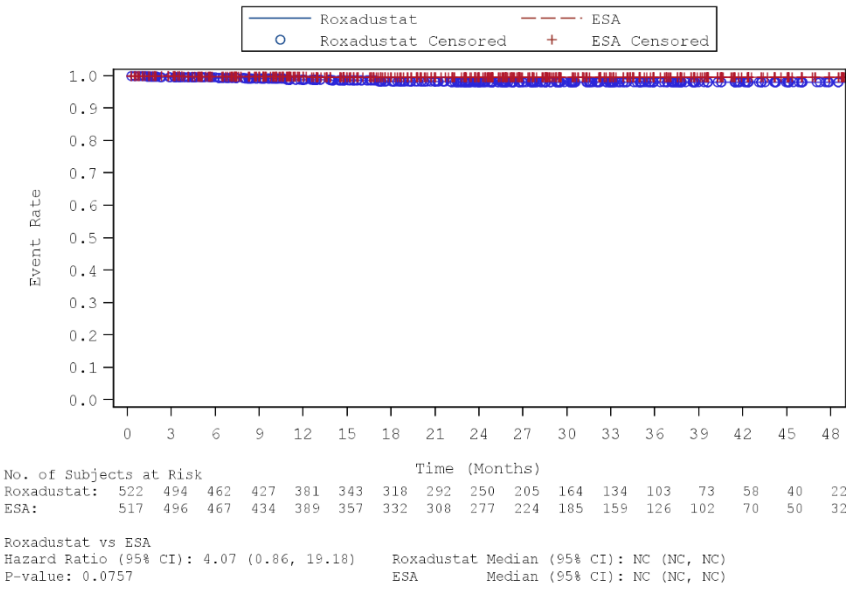


Abbildung Anhang 4G-689: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteochondrose“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

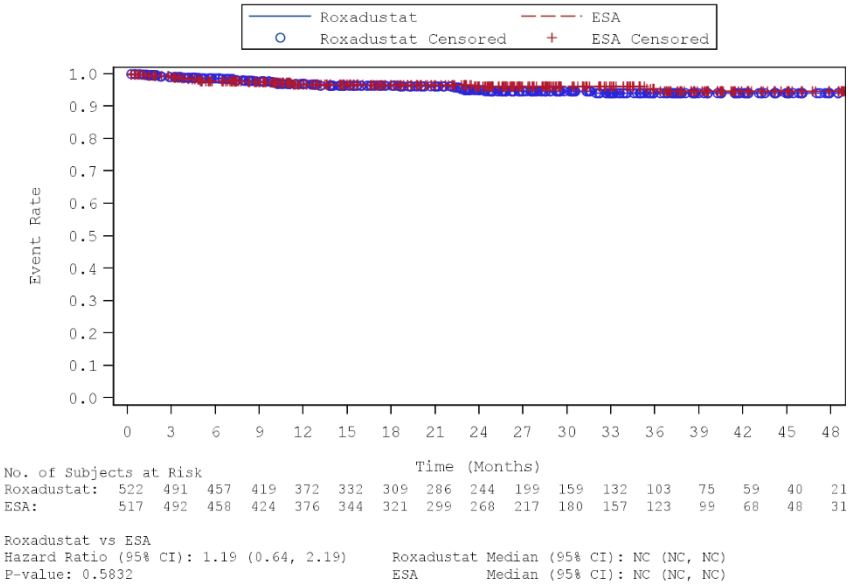


Abbildung Anhang 4G-690: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

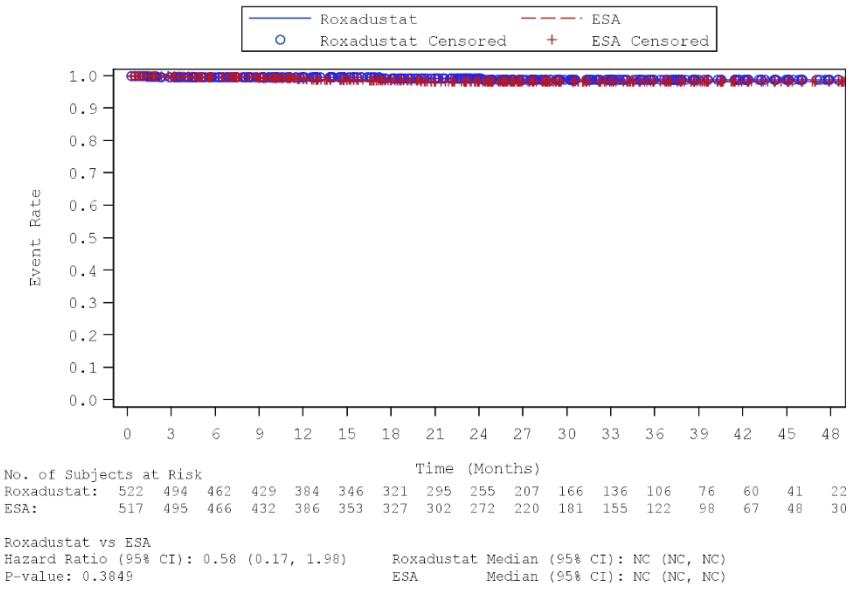


Abbildung Anhang 4G-691: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthritis der Wirbelsäule“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

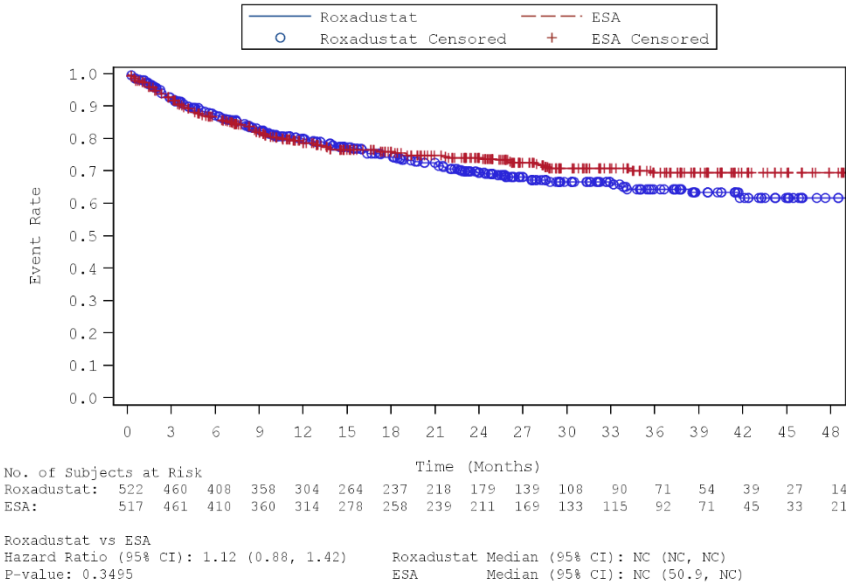


Abbildung Anhang 4G-692: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

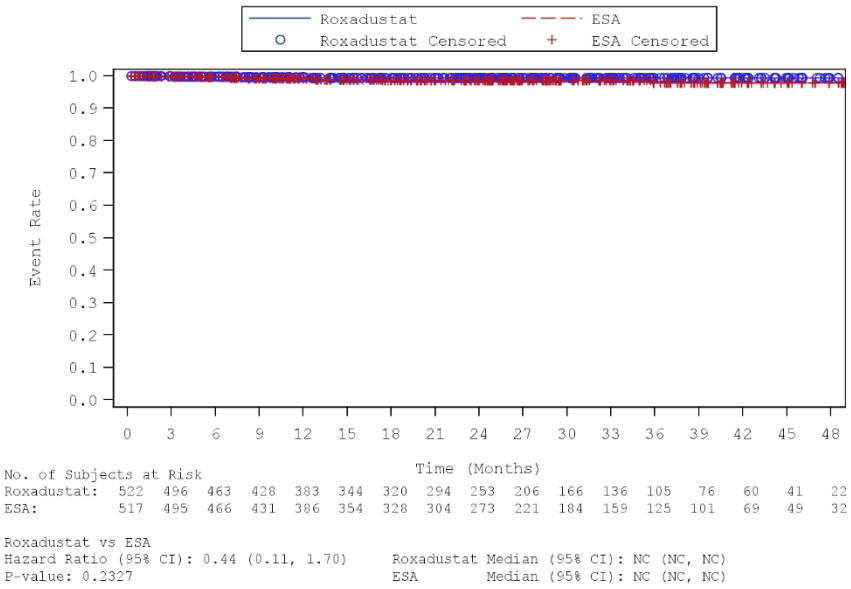


Abbildung Anhang 4G-693: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Diabetische Neuropathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

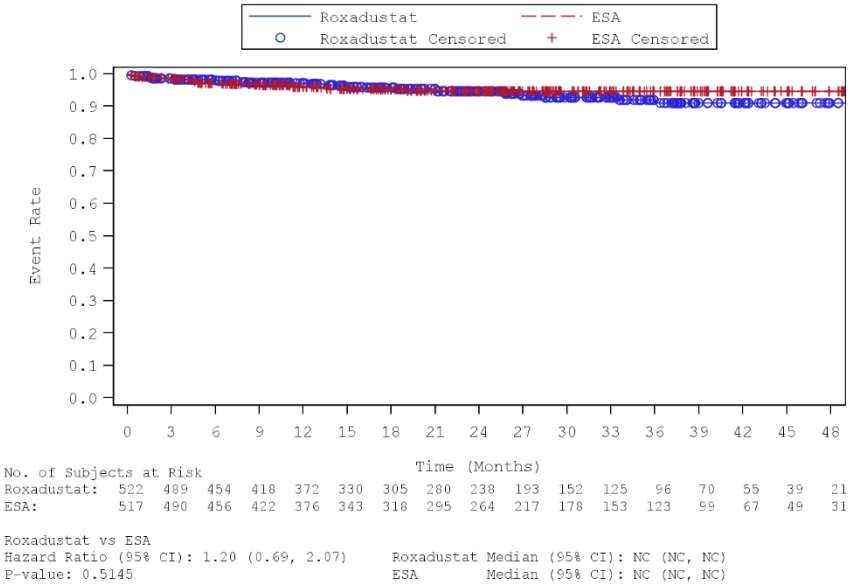


Abbildung Anhang 4G-694: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

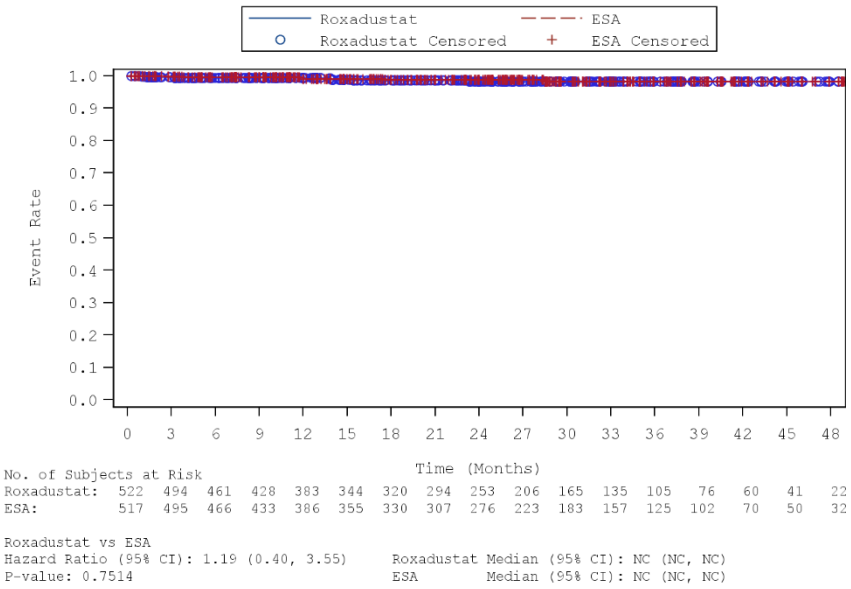


Abbildung Anhang 4G-695: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

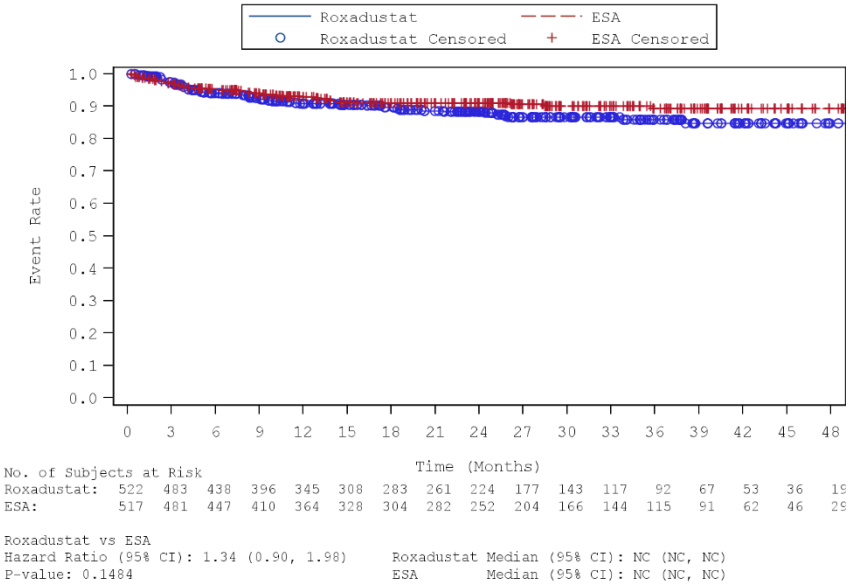


Abbildung Anhang 4G-696: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

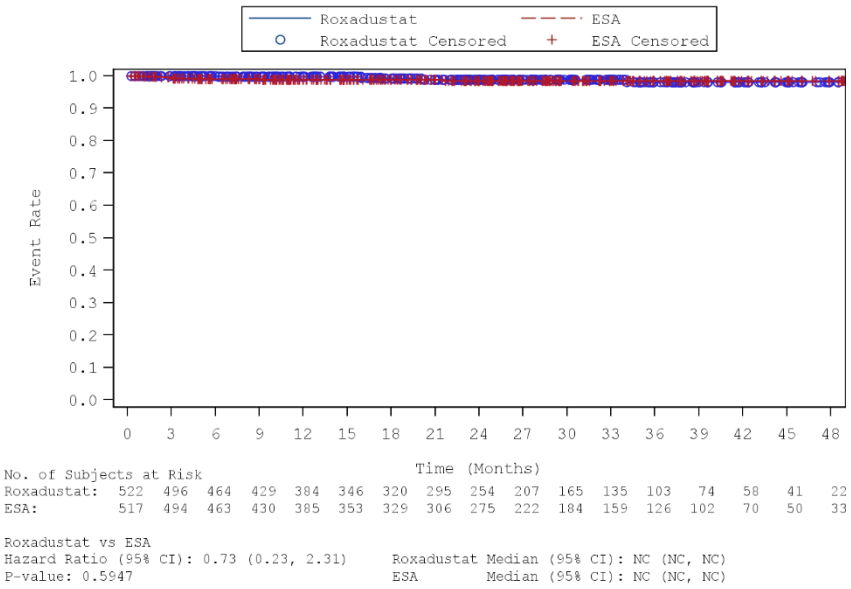


Abbildung Anhang 4G-697: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Hypoästhesie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

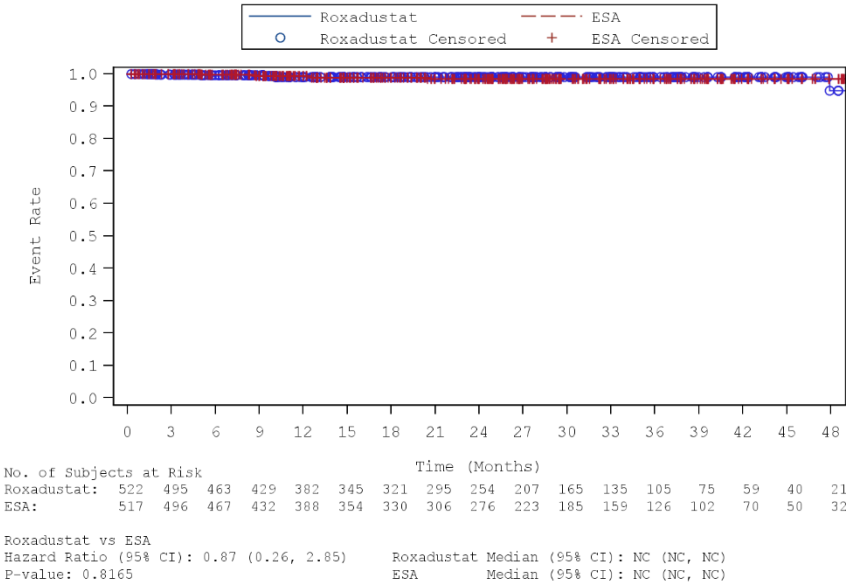


Abbildung Anhang 4G-698: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

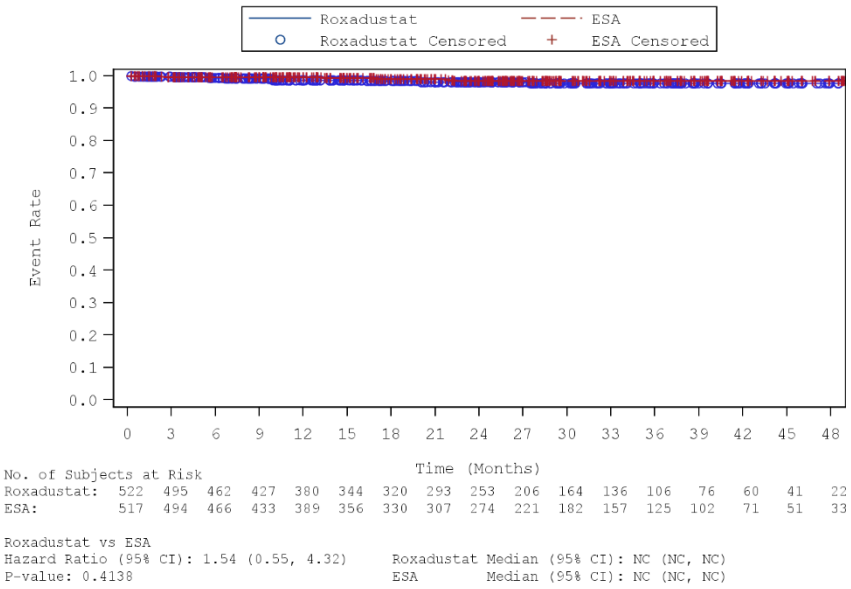


Abbildung Anhang 4G-699: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

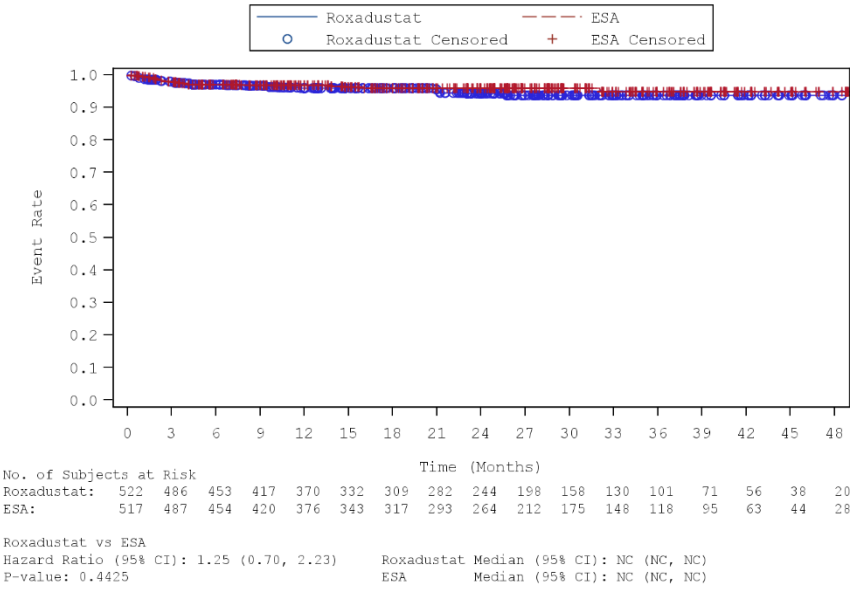


Abbildung Anhang 4G-700: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

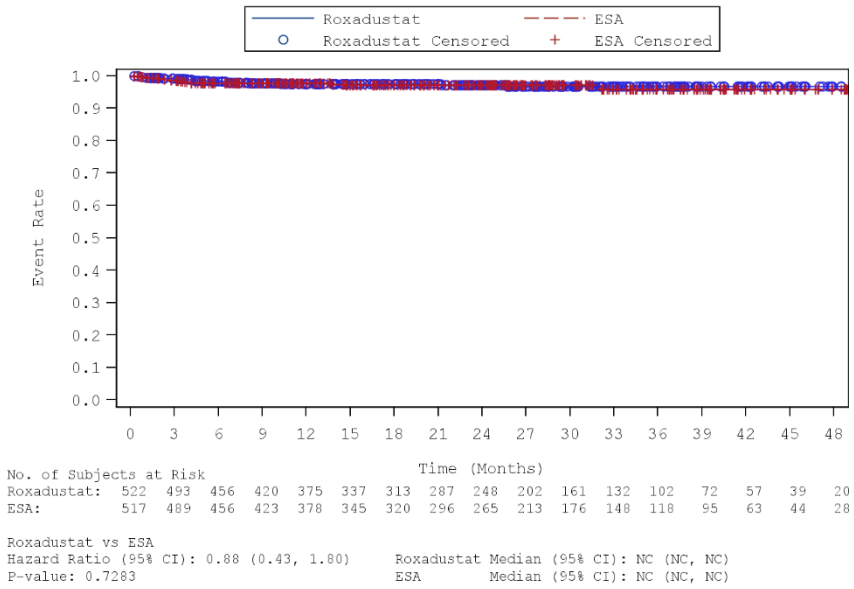


Abbildung Anhang 4G-701: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Thrombose in einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

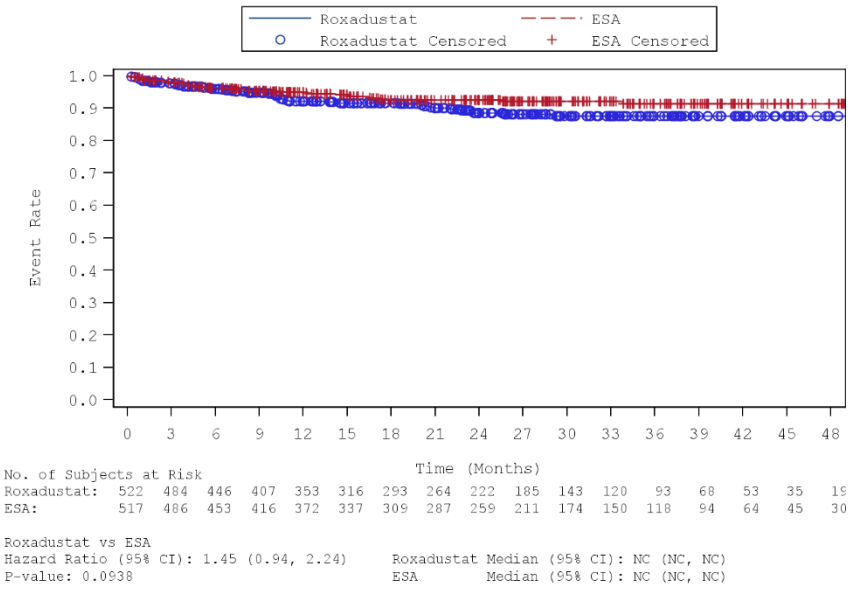


Abbildung Anhang 4G-702: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

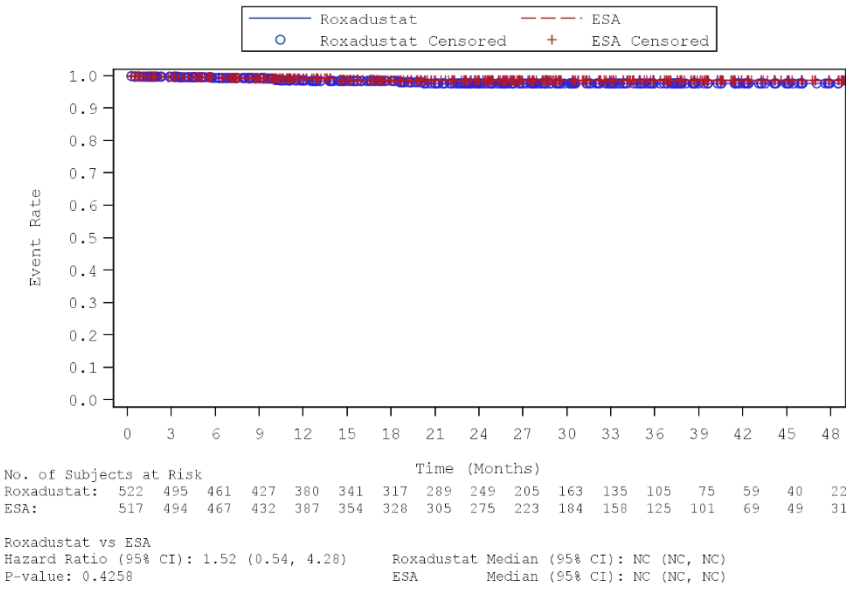


Abbildung Anhang 4G-703: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

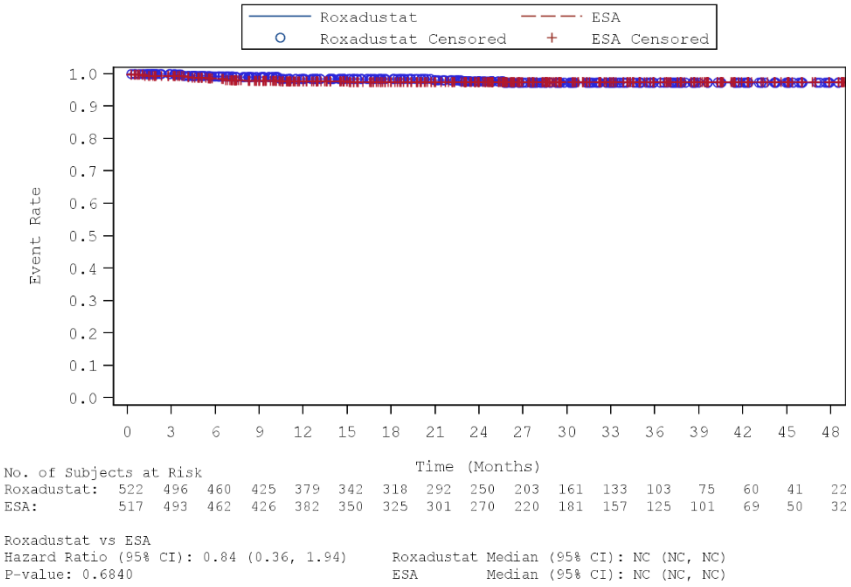


Abbildung Anhang 4G-704: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

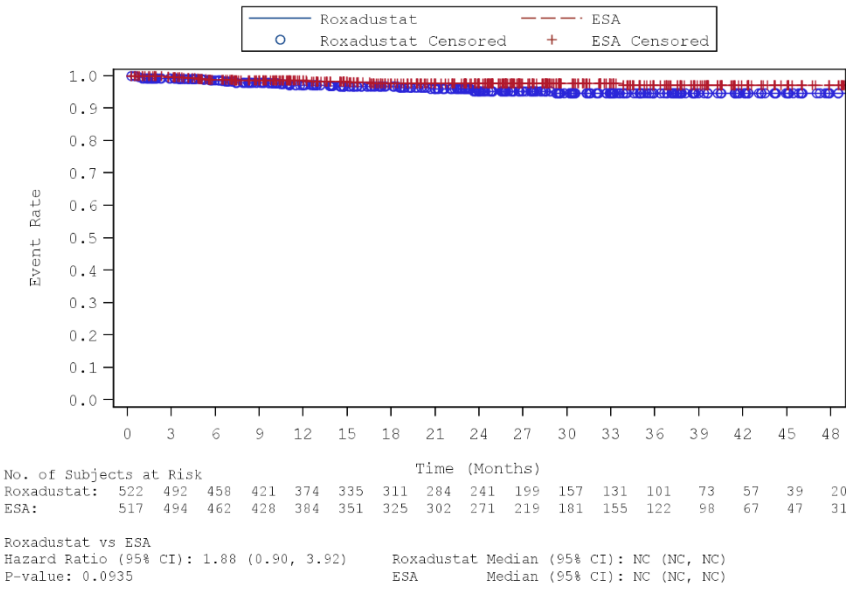


Abbildung Anhang 4G-705: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

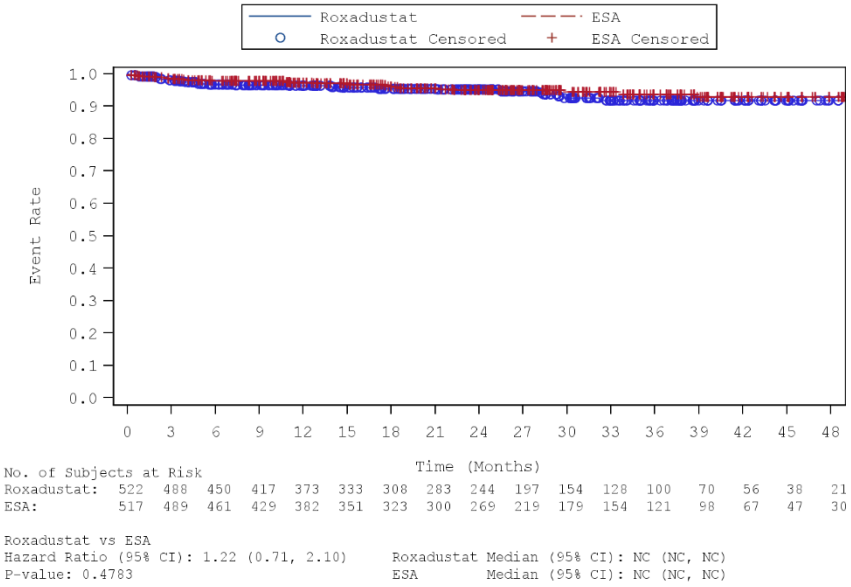


Abbildung Anhang 4G-706: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

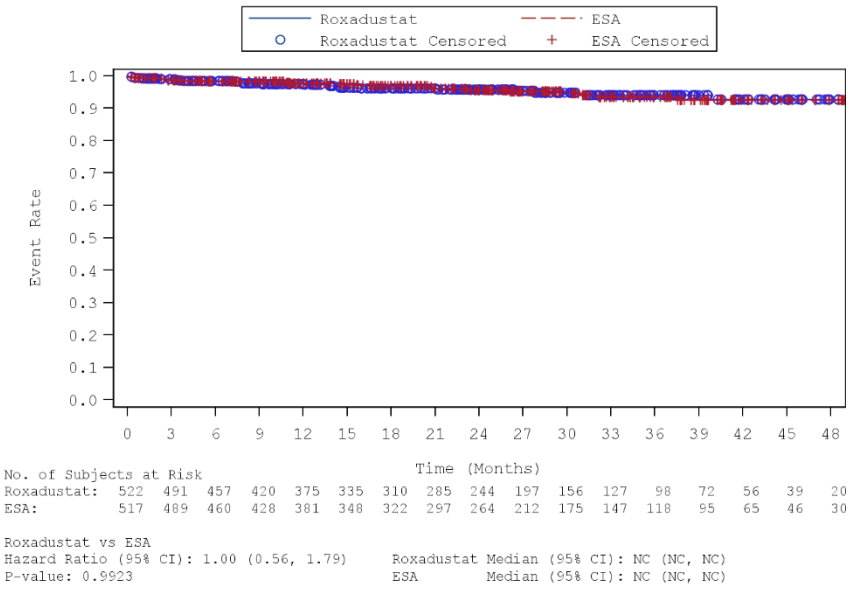


Abbildung Anhang 4G-707: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

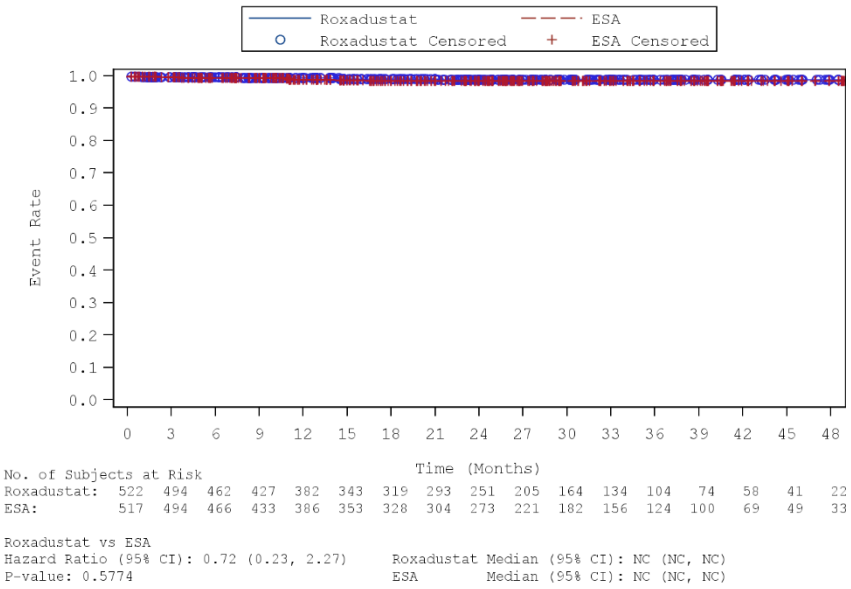


Abbildung Anhang 4G-708: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gutartige ProstataHyperplasie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

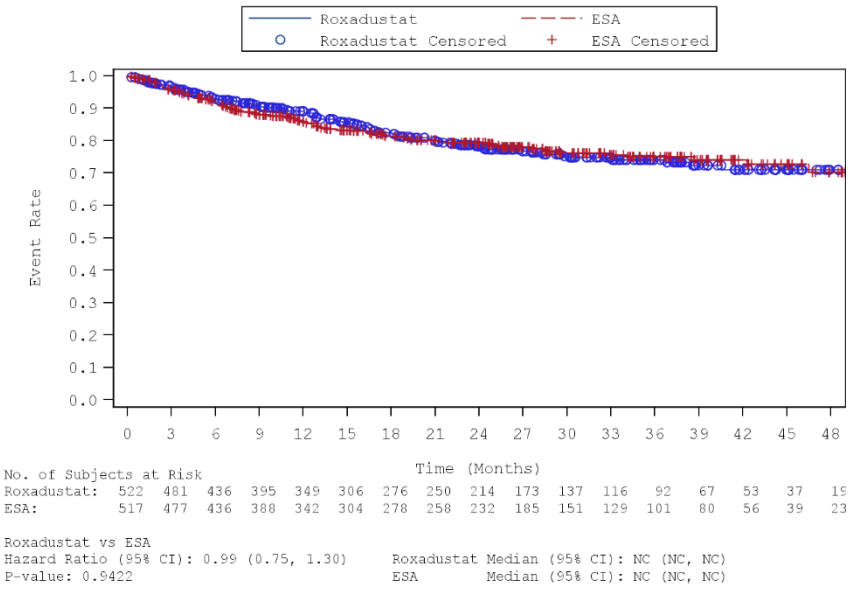


Abbildung Anhang 4G-709: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

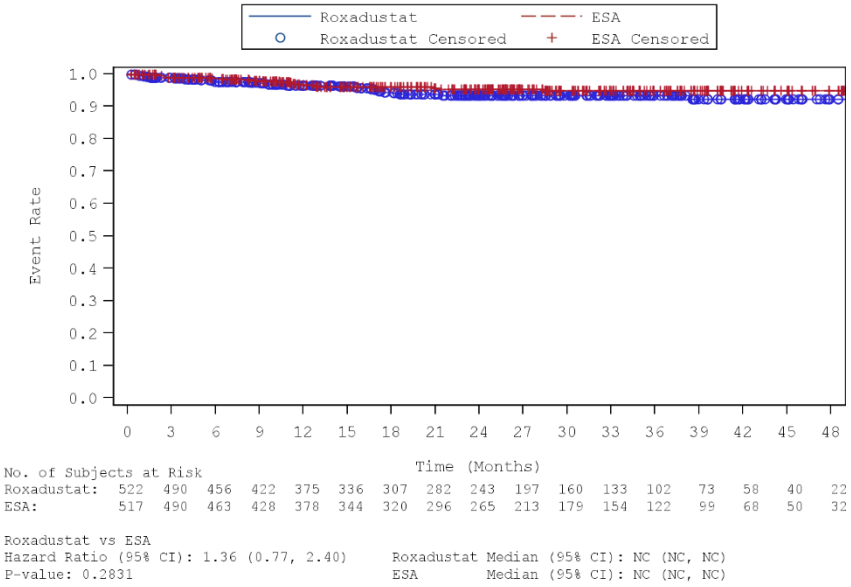


Abbildung Anhang 4G-710: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

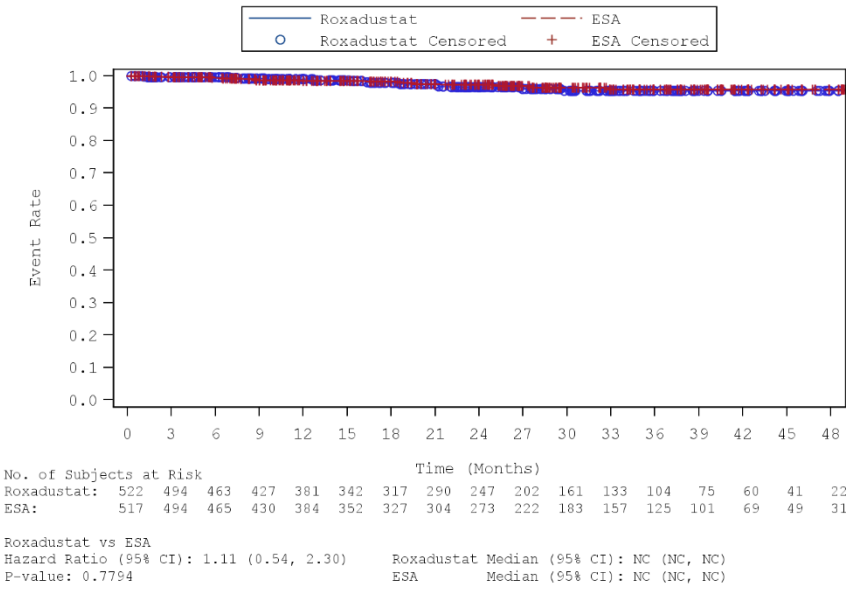


Abbildung Anhang 4G-711: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

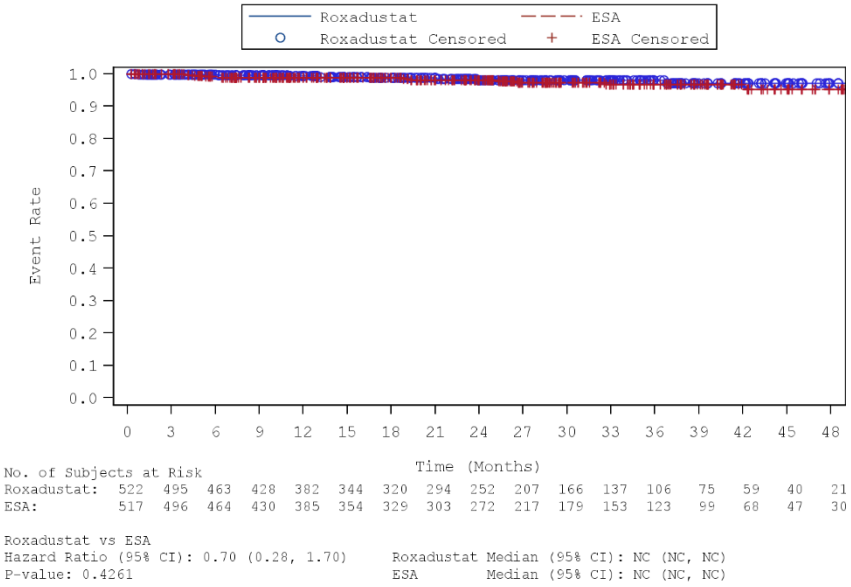


Abbildung Anhang 4G-712: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

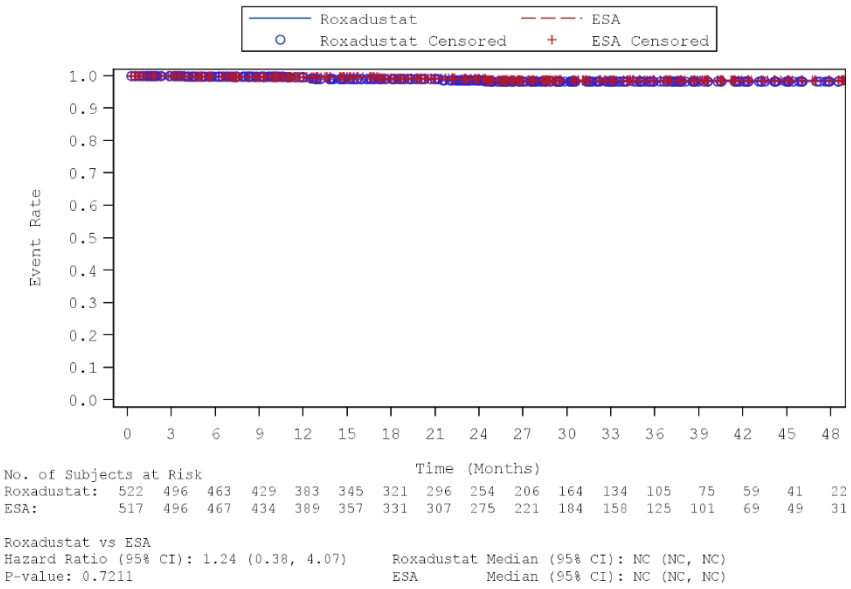


Abbildung Anhang 4G-713: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

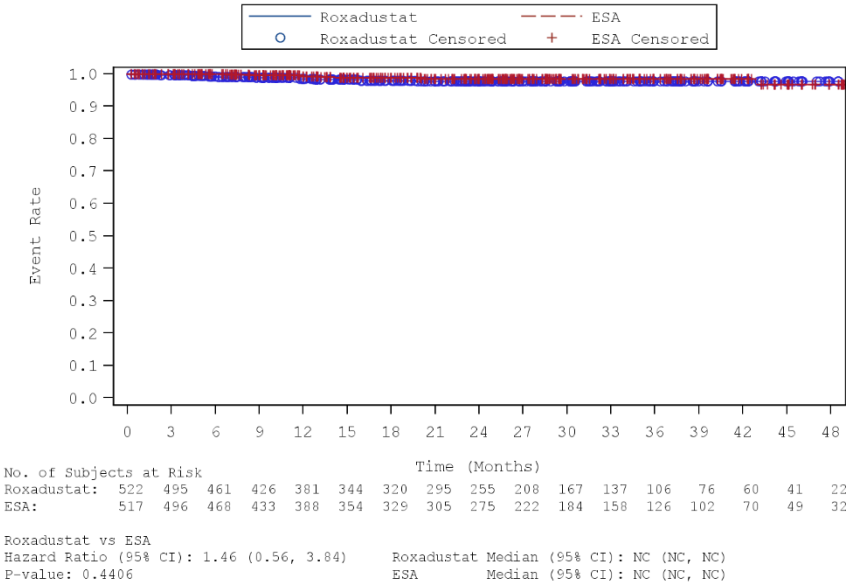


Abbildung Anhang 4G-714: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

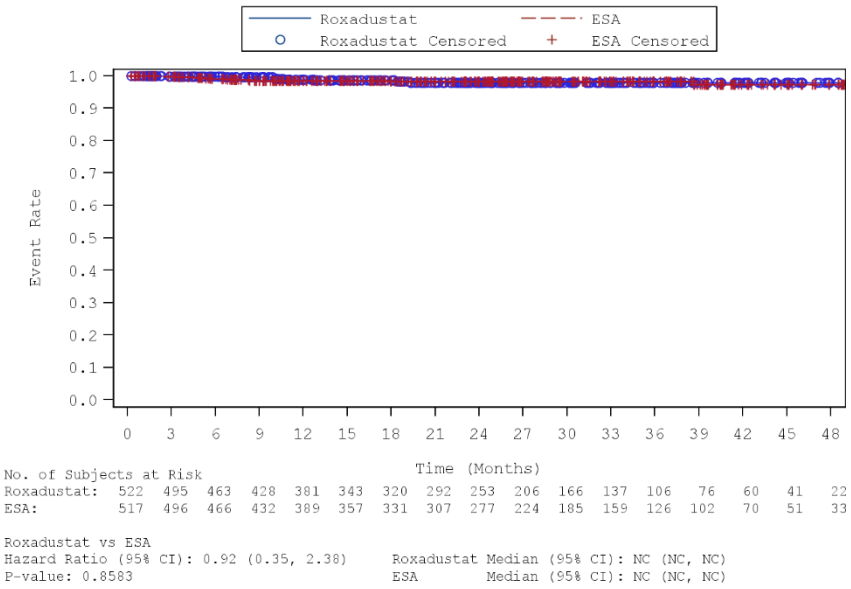


Abbildung Anhang 4G-715: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

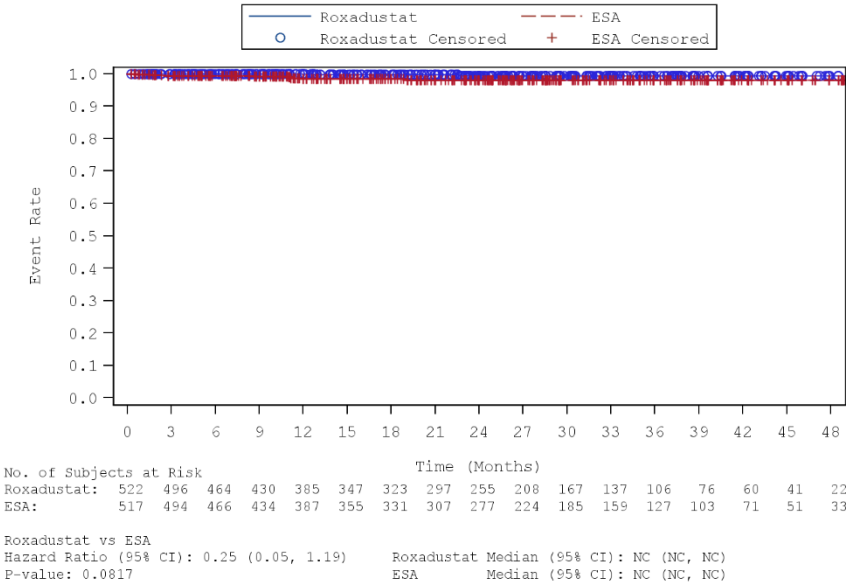


Abbildung Anhang 4G-716: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

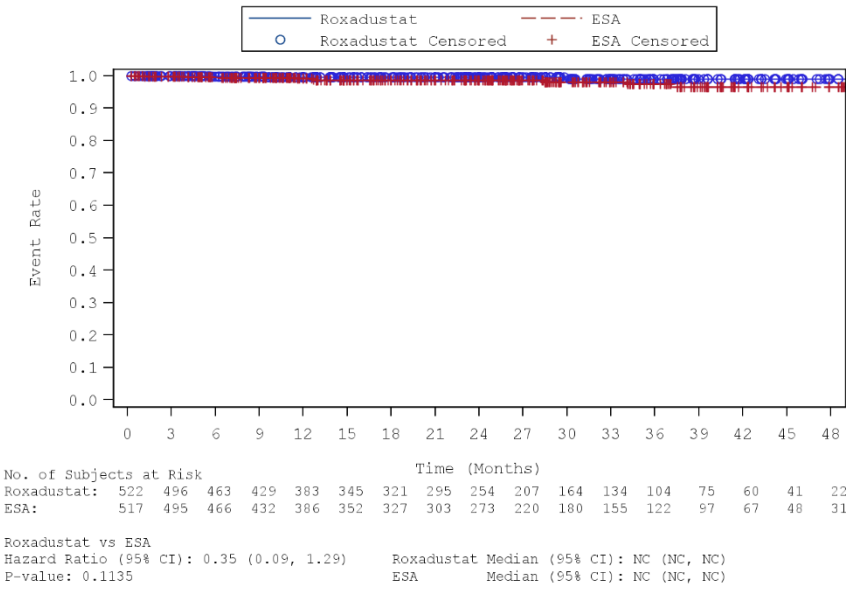


Abbildung Anhang 4G-717: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhö“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

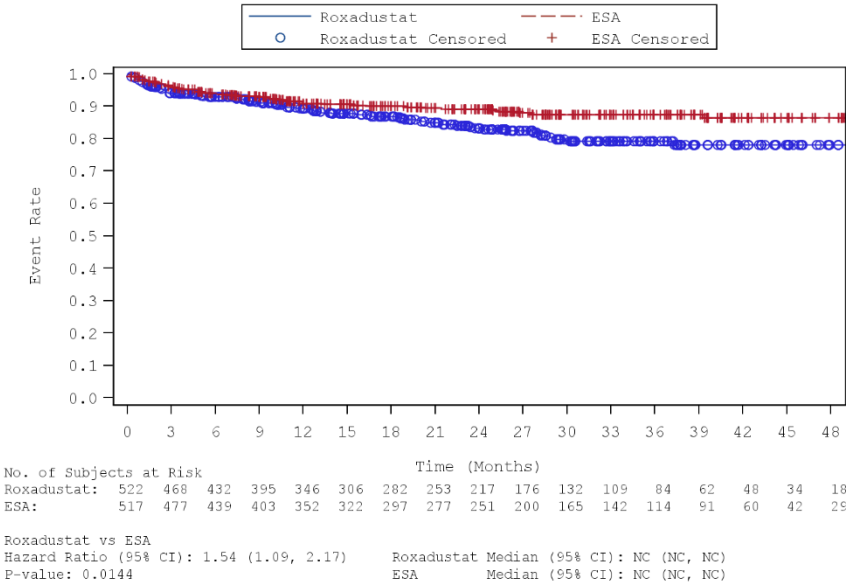


Abbildung Anhang 4G-718: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

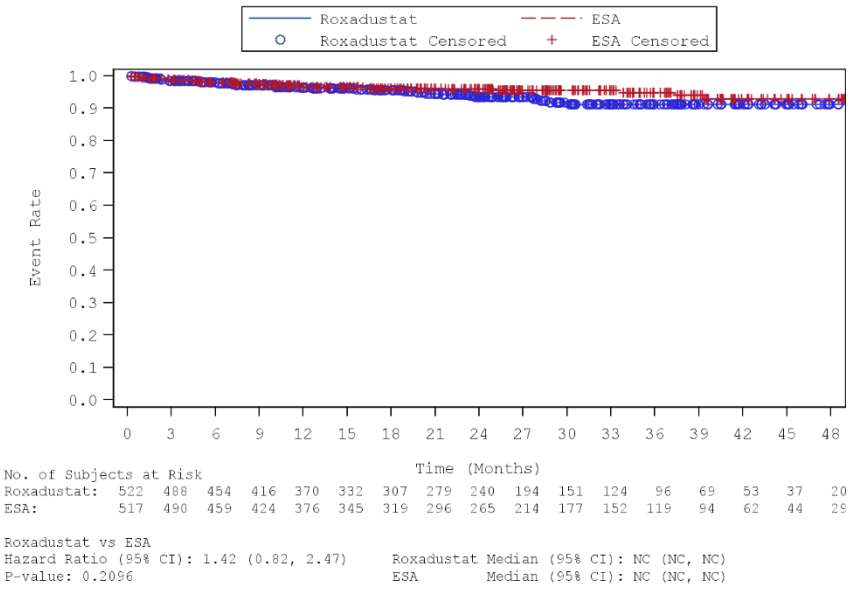


Abbildung Anhang 4G-719: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

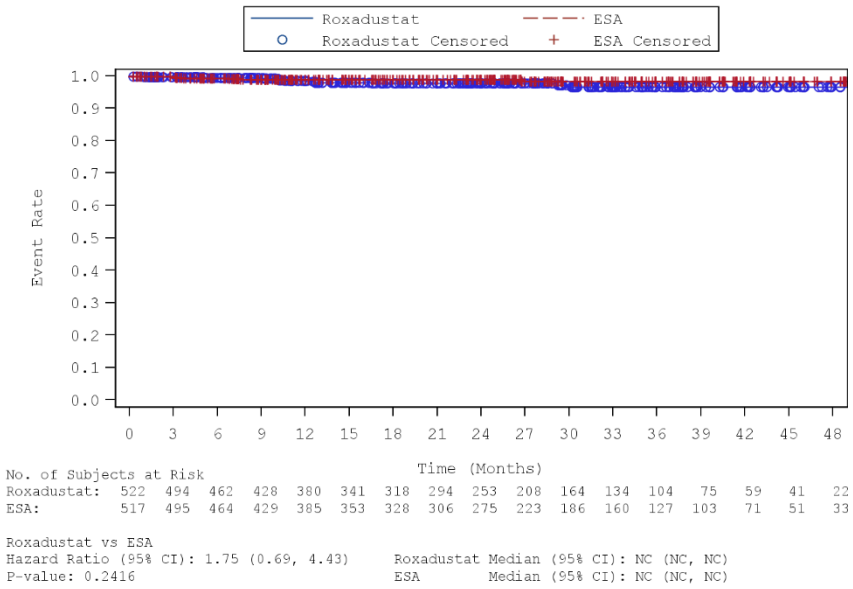


Abbildung Anhang 4G-720: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

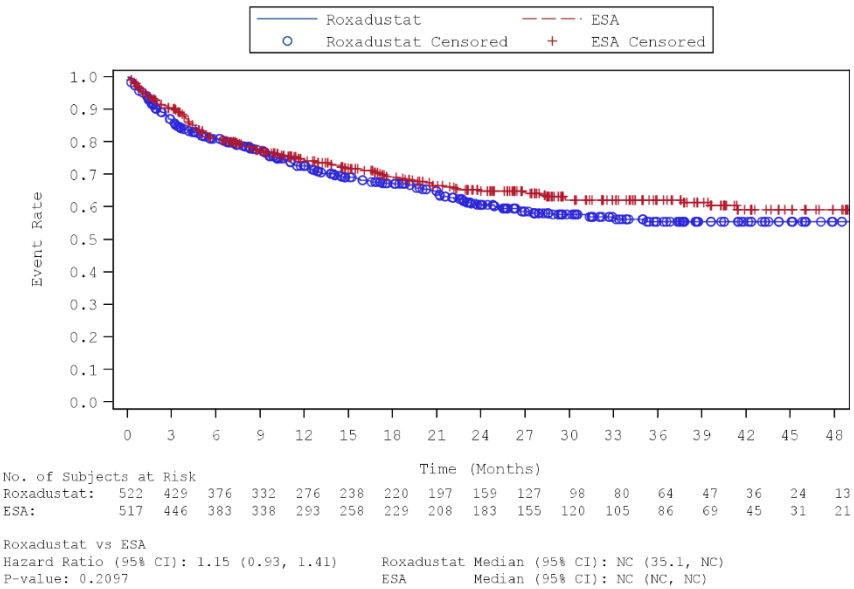


Abbildung Anhang 4G-721: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

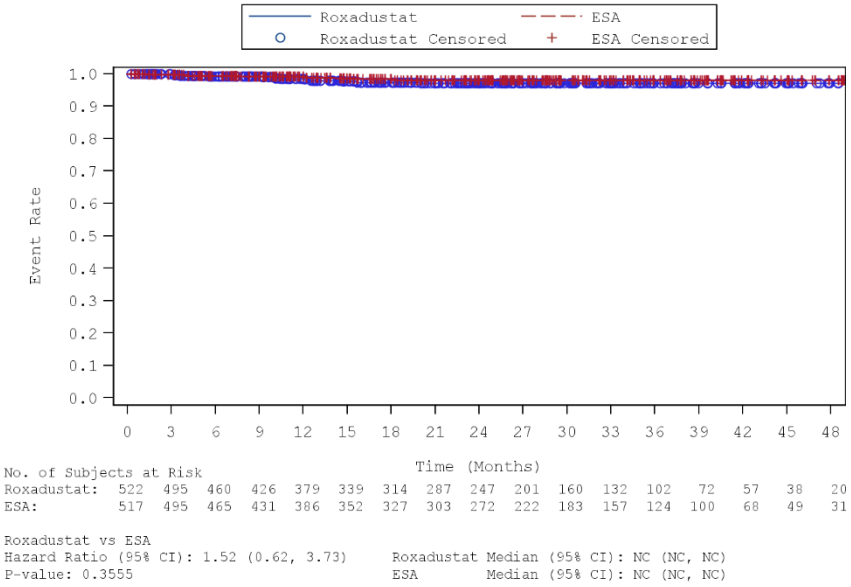


Abbildung Anhang 4G-722: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

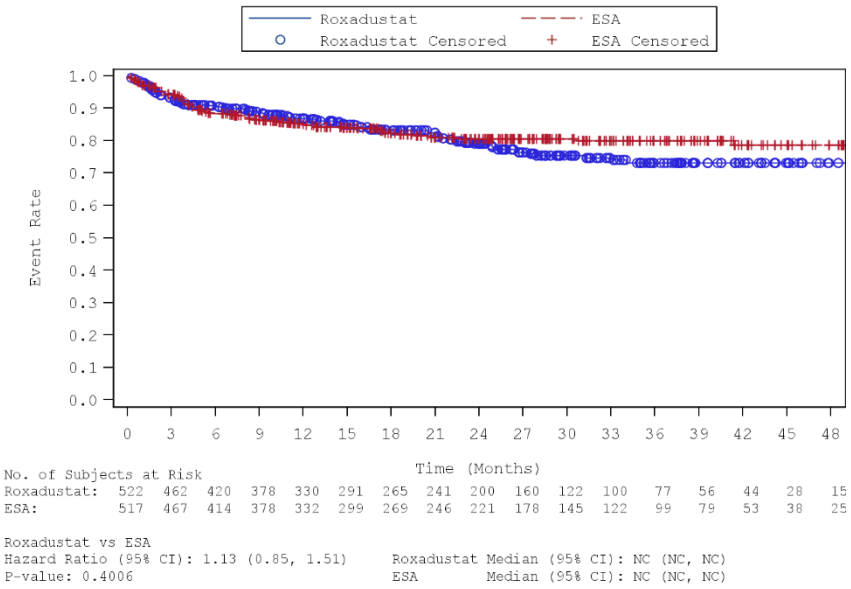


Abbildung Anhang 4G-723: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

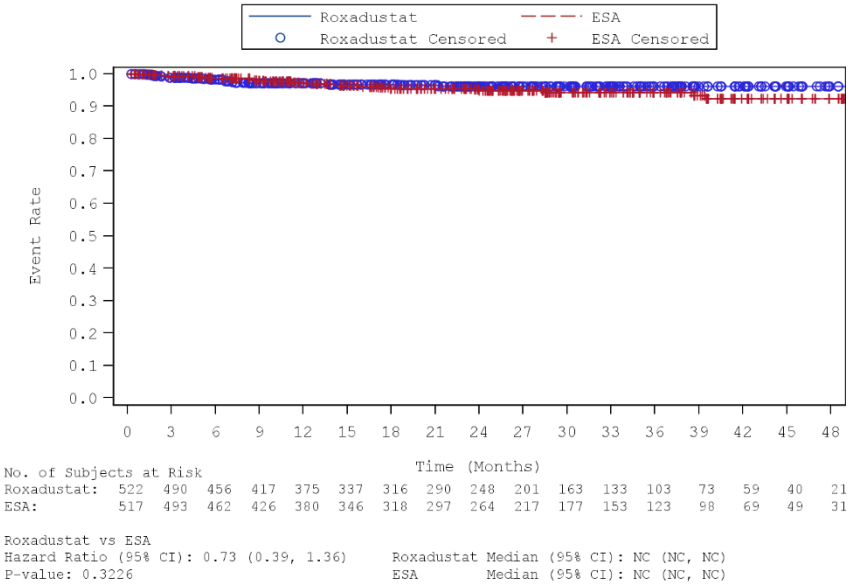


Abbildung Anhang 4G-724: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

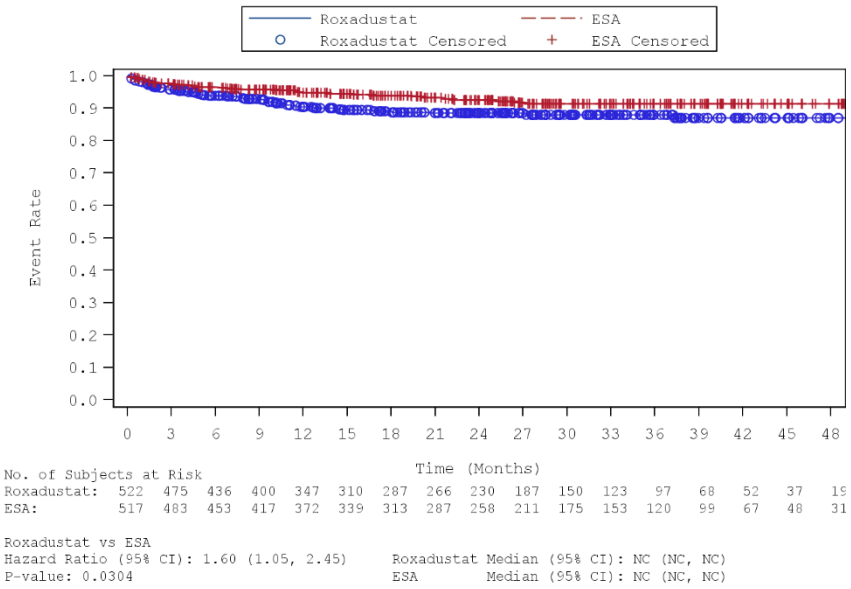


Abbildung Anhang 4G-725: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

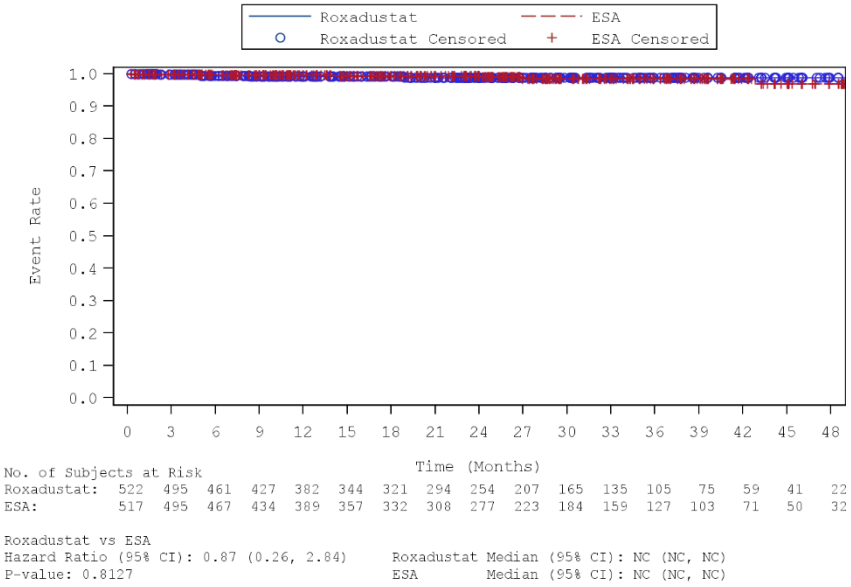


Abbildung Anhang 4G-726: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

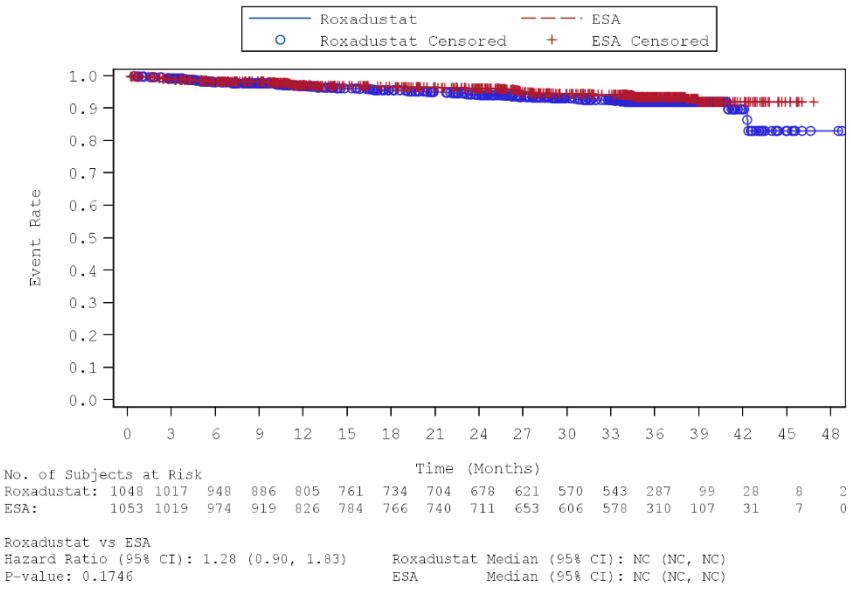


Abbildung Anhang 4G-727: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

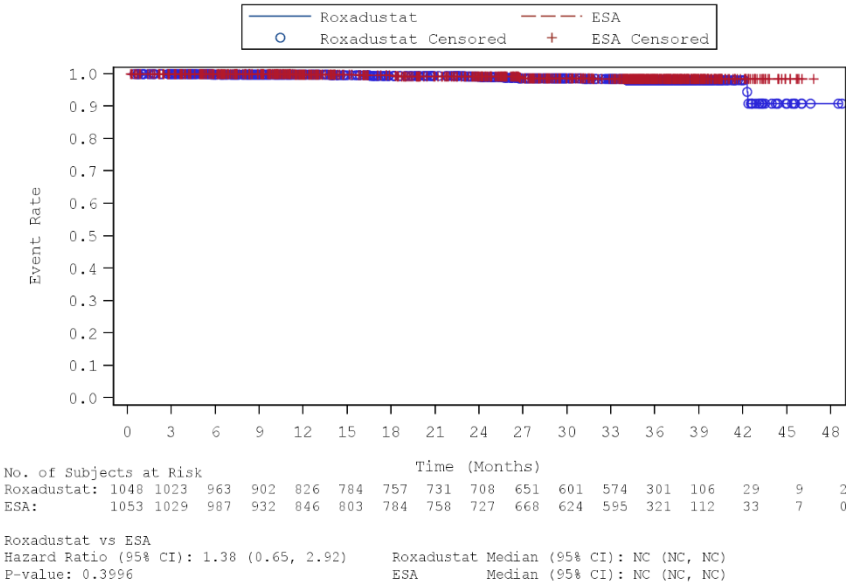


Abbildung Anhang 4G-728: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

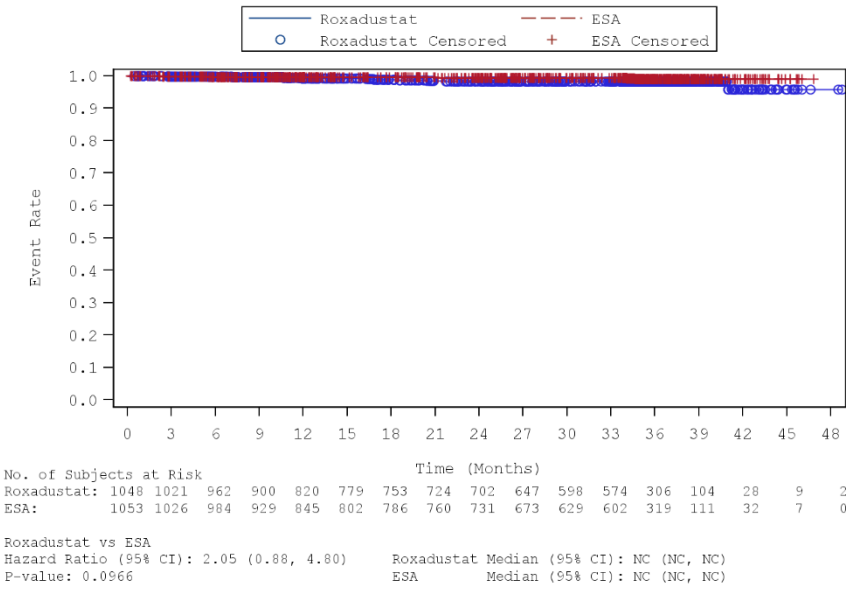


Abbildung Anhang 4G-729: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

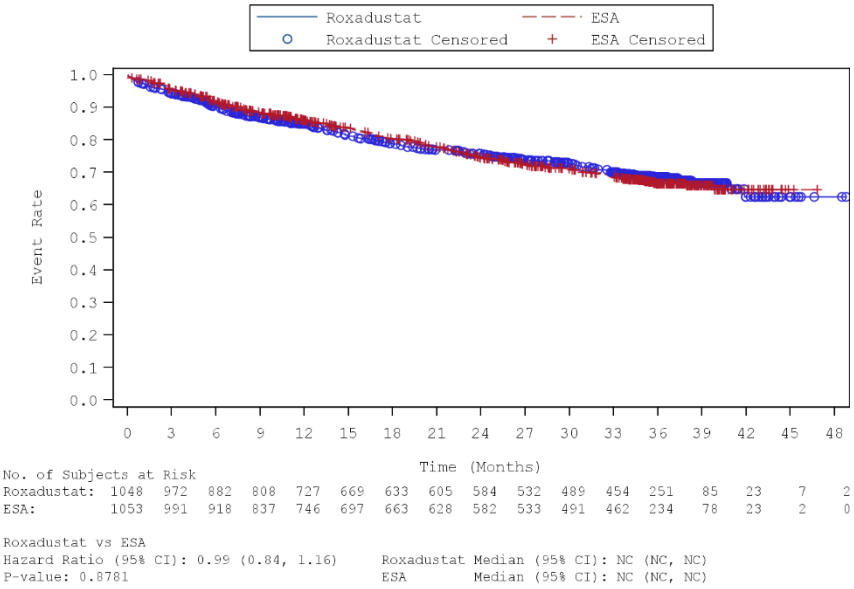


Abbildung Anhang 4G-730: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

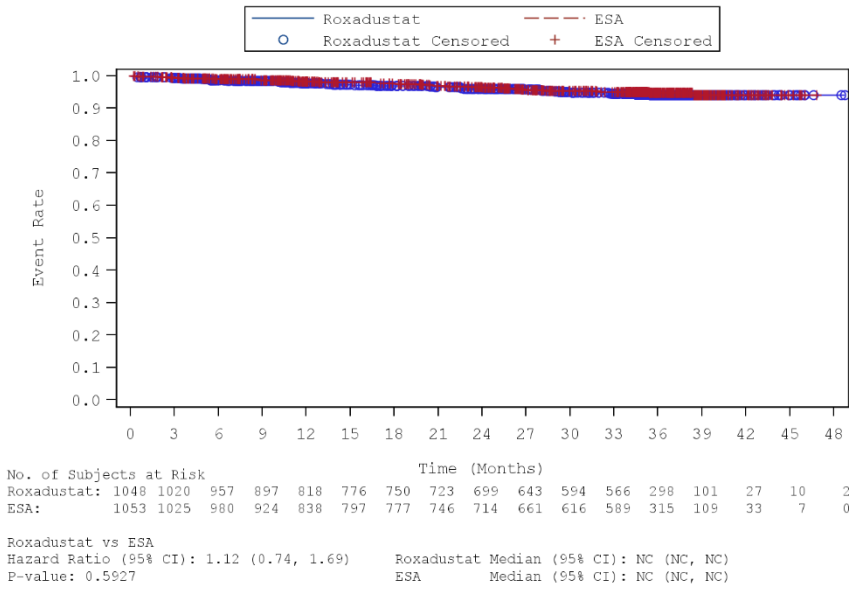


Abbildung Anhang 4G-731: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

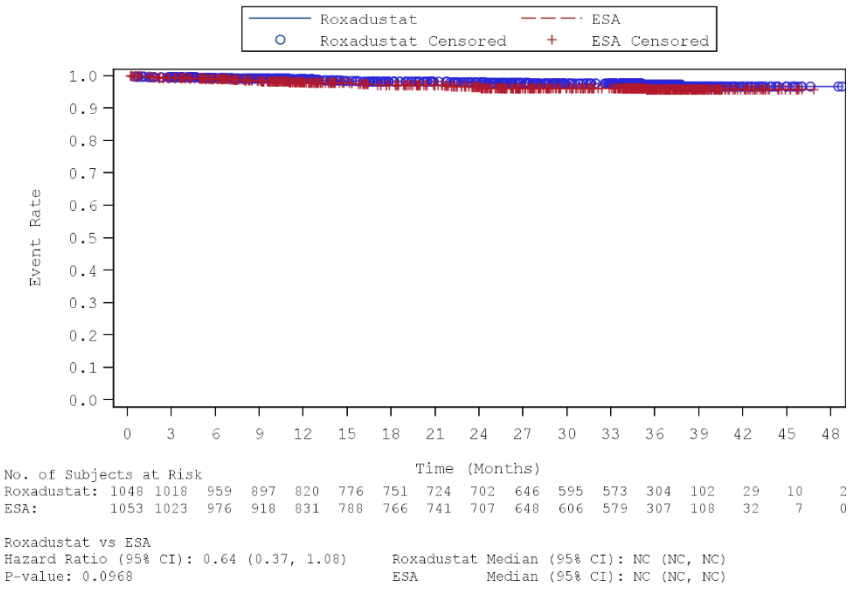


Abbildung Anhang 4G-732: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

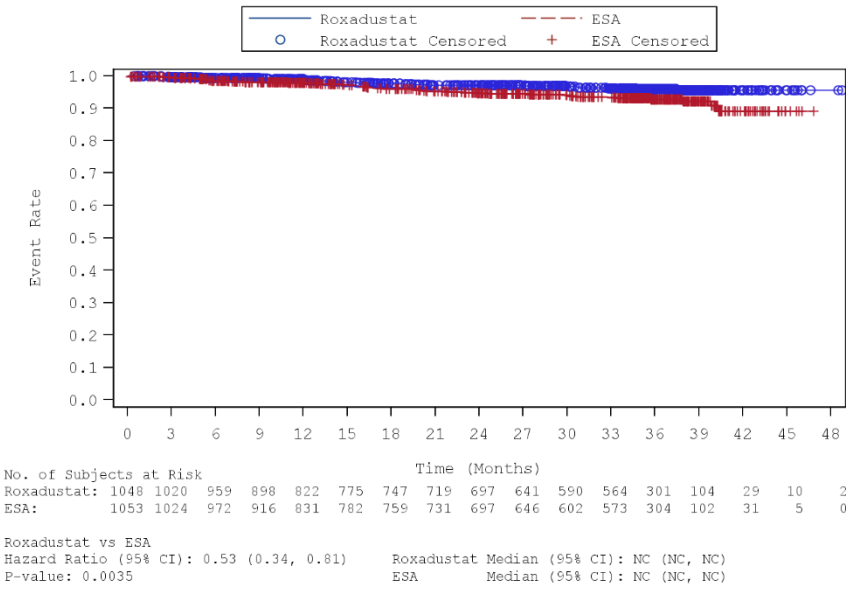


Abbildung Anhang 4G-733: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

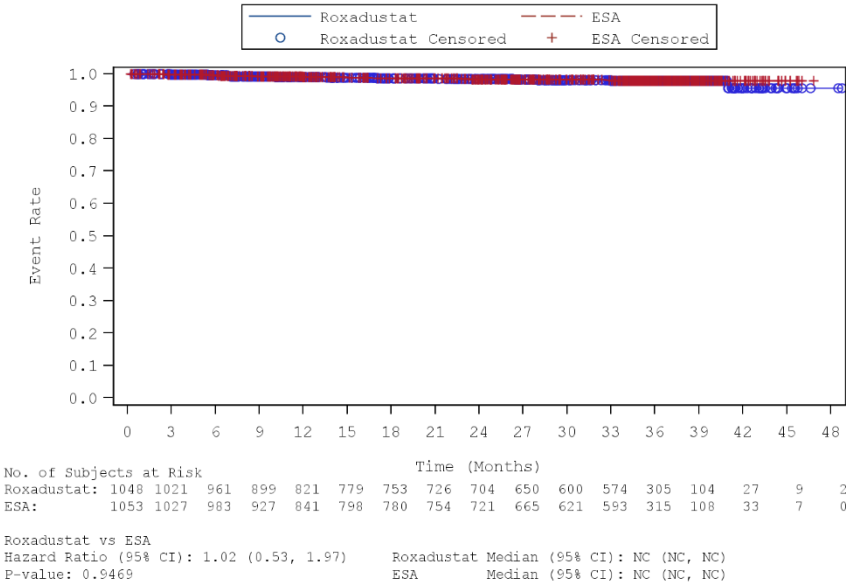


Abbildung Anhang 4G-734: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

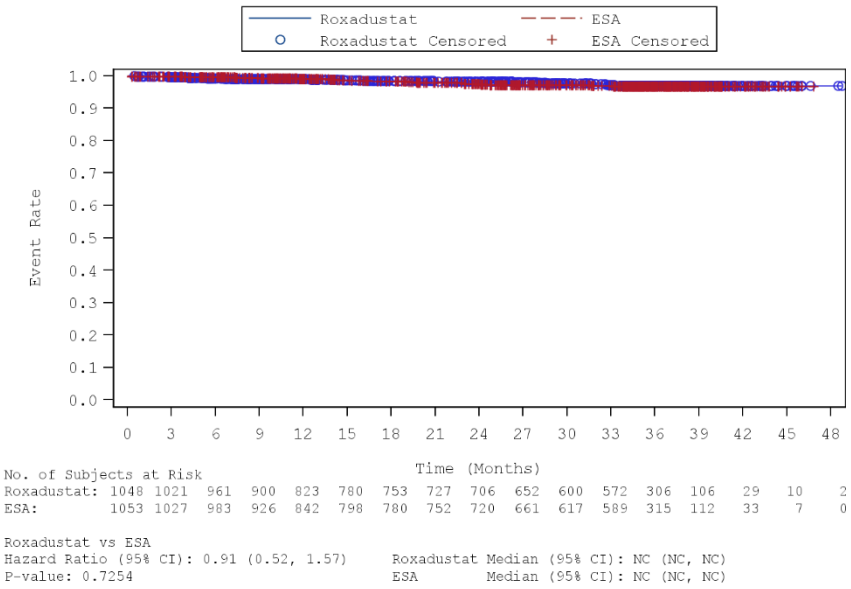


Abbildung Anhang 4G-735: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

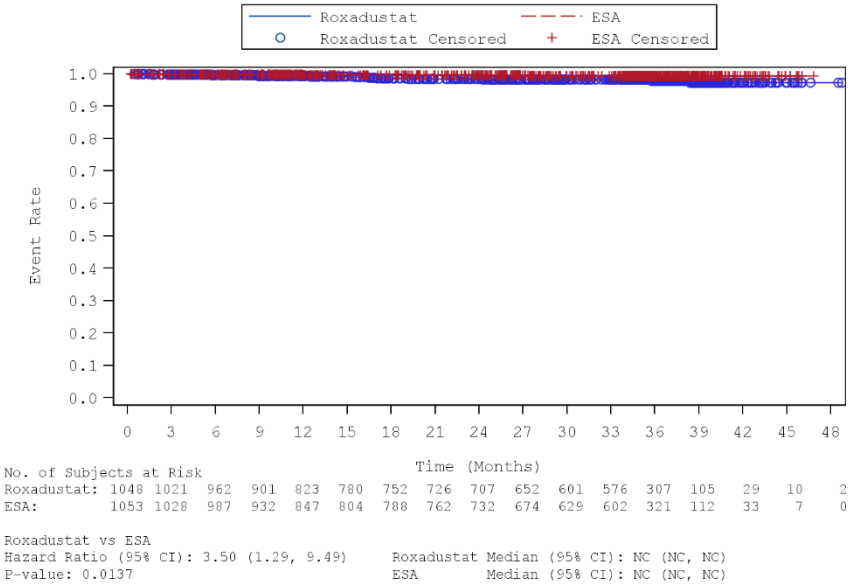


Abbildung Anhang 4G-736: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

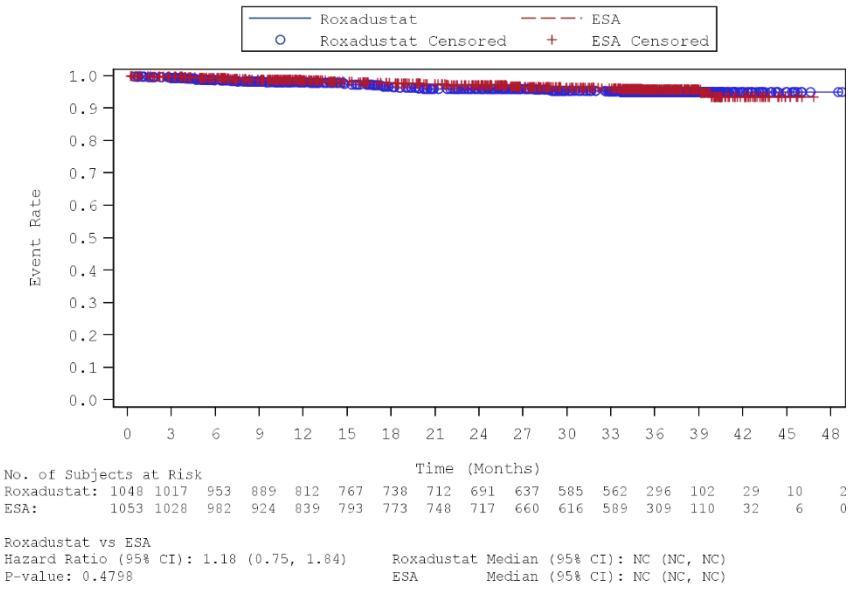


Abbildung Anhang 4G-737: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

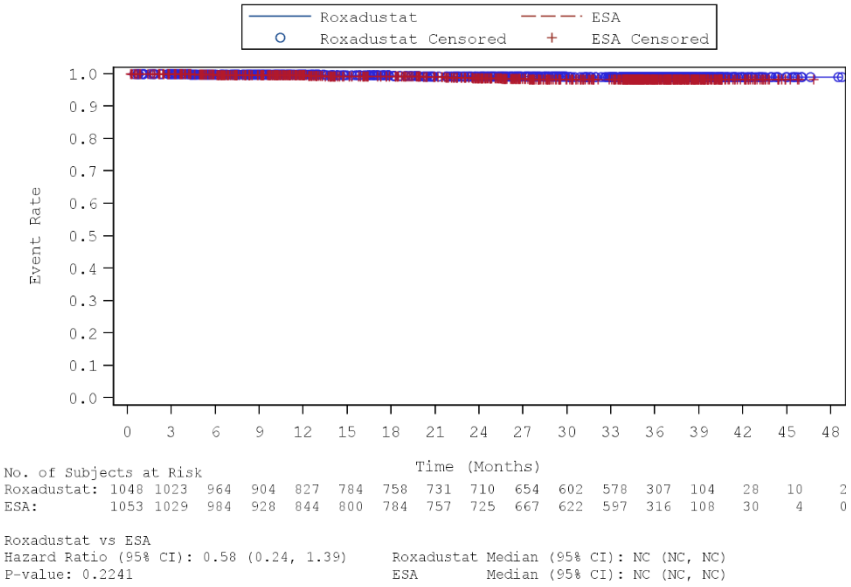


Abbildung Anhang 4G-738: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Kardiomegalie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

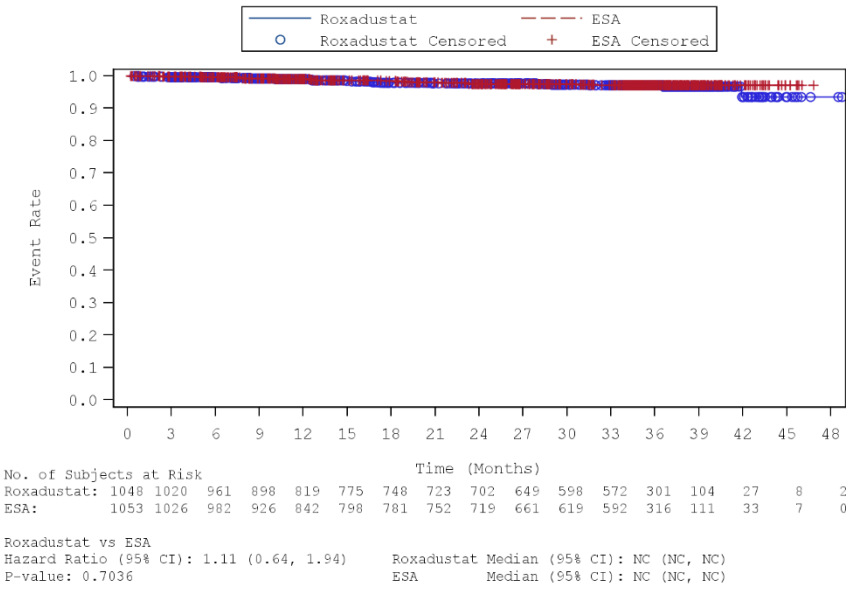


Abbildung Anhang 4G-739: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

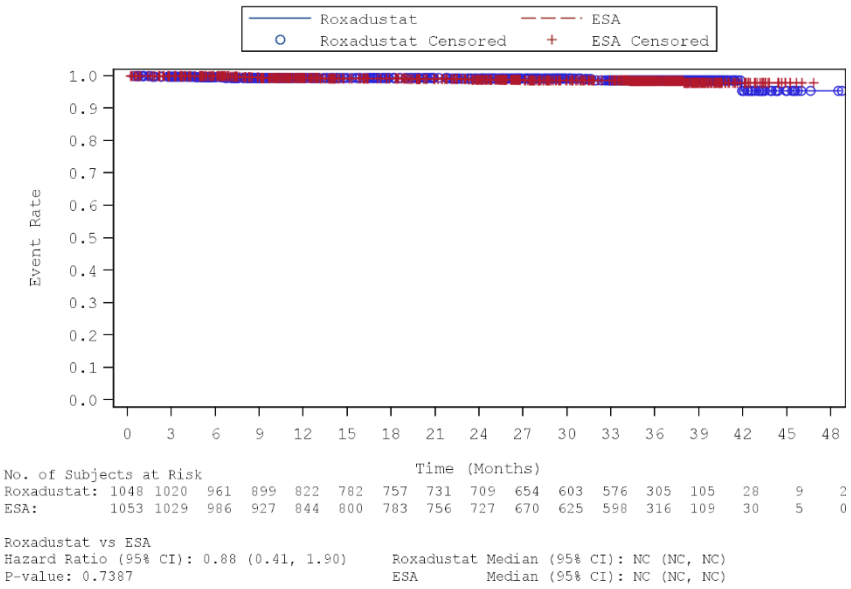


Abbildung Anhang 4G-740: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Mitralklappeninsuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

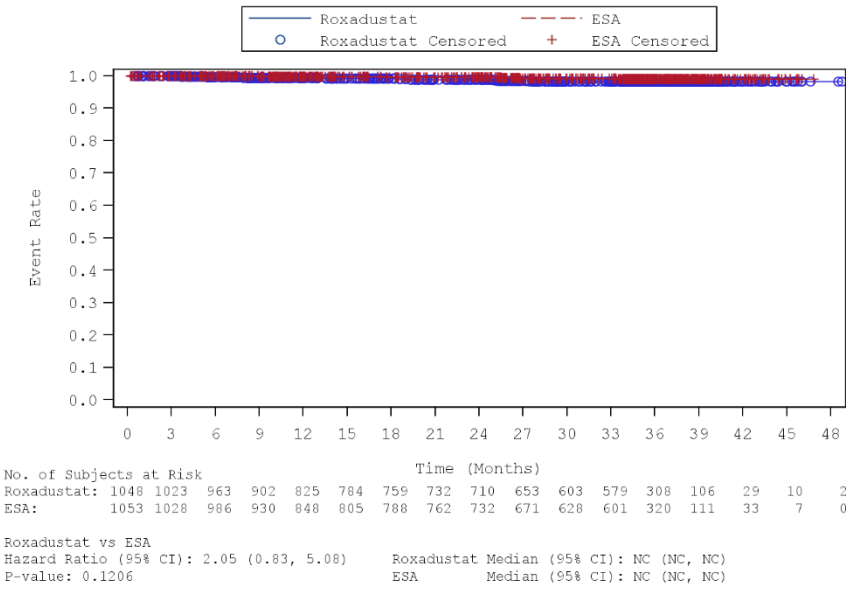


Abbildung Anhang 4G-741: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

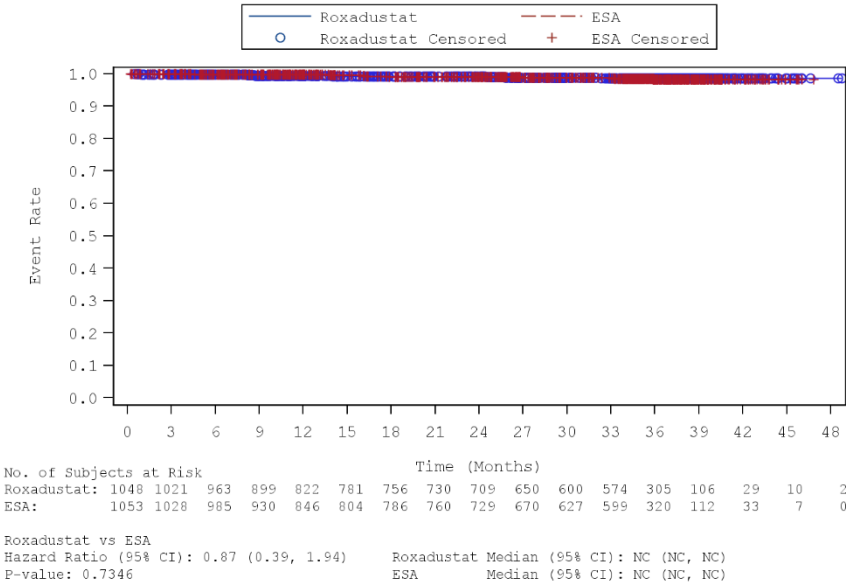


Abbildung Anhang 4G-742: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

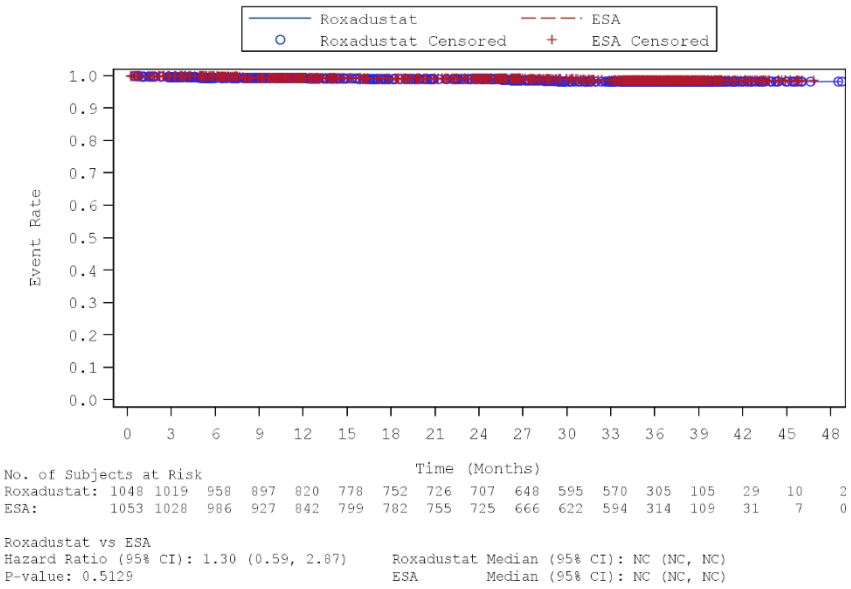


Abbildung Anhang 4G-743: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

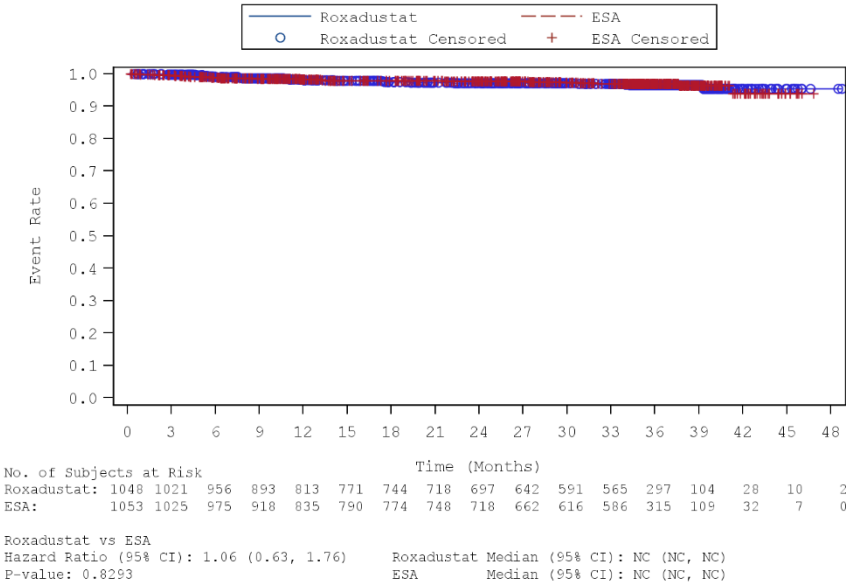


Abbildung Anhang 4G-744: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

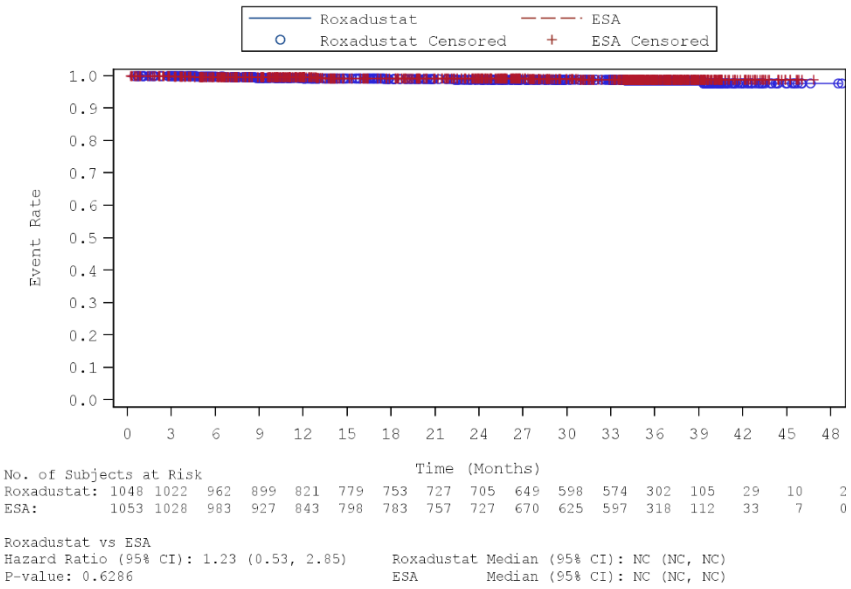


Abbildung Anhang 4G-745: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

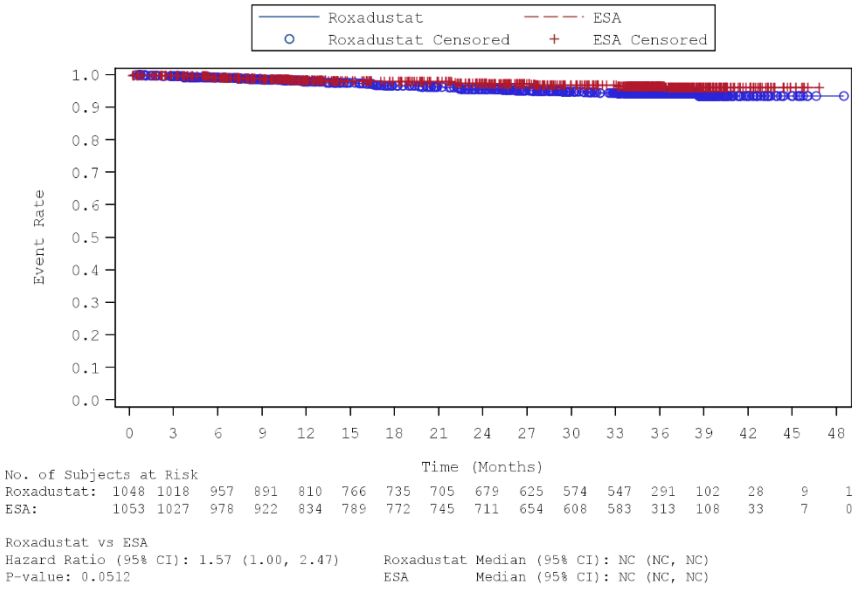


Abbildung Anhang 4G-746: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

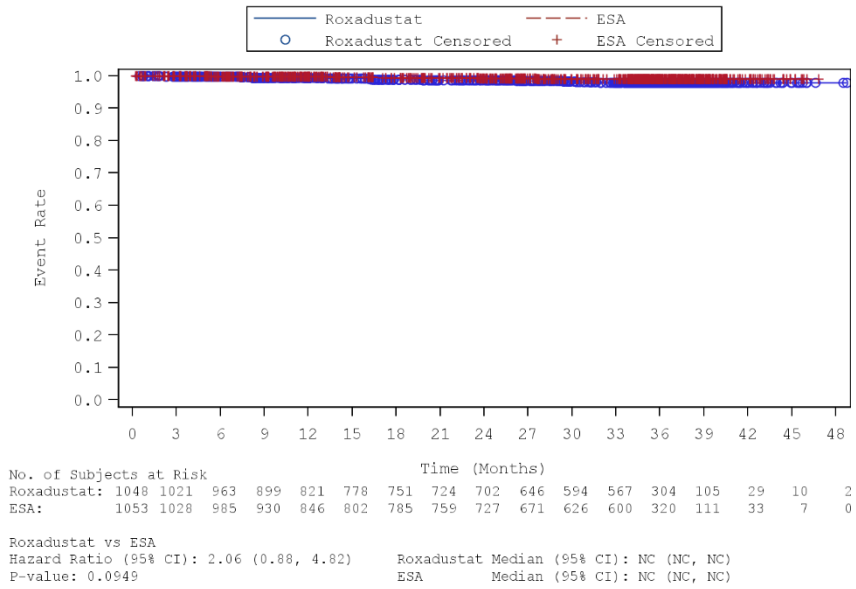


Abbildung Anhang 4G-747: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

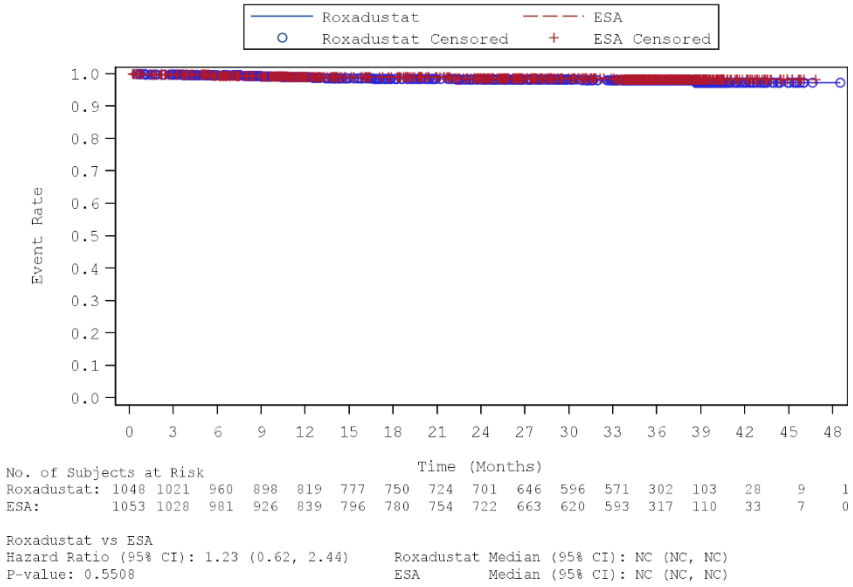


Abbildung Anhang 4G-748: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

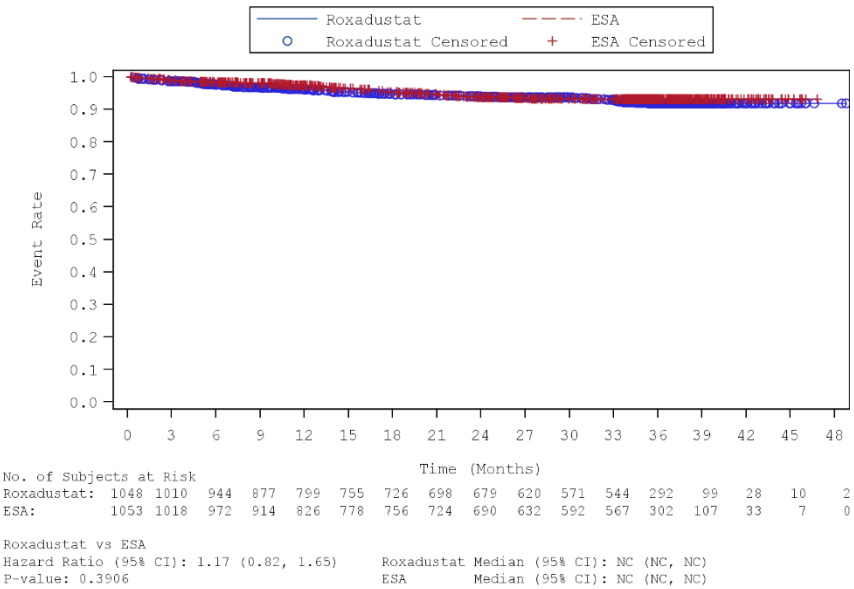


Abbildung Anhang 4G-749: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

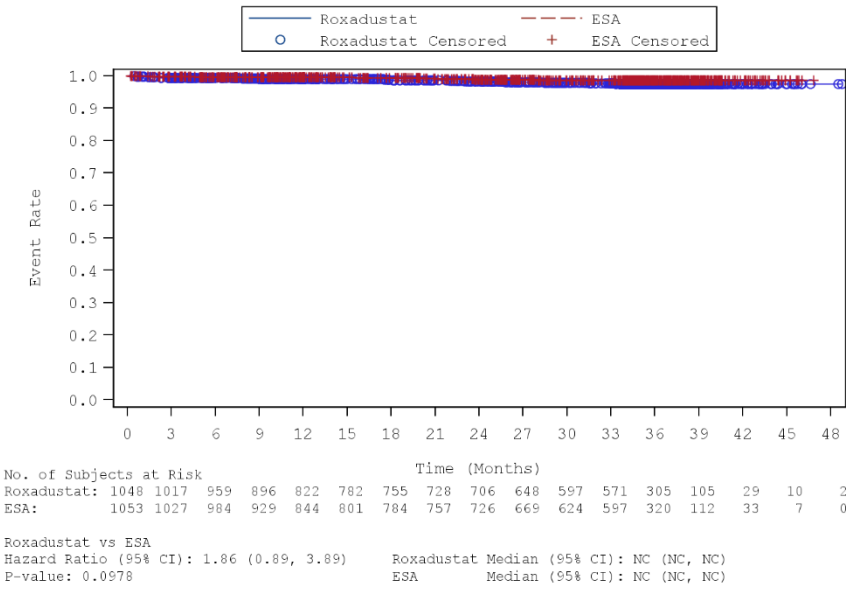


Abbildung Anhang 4G-750: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

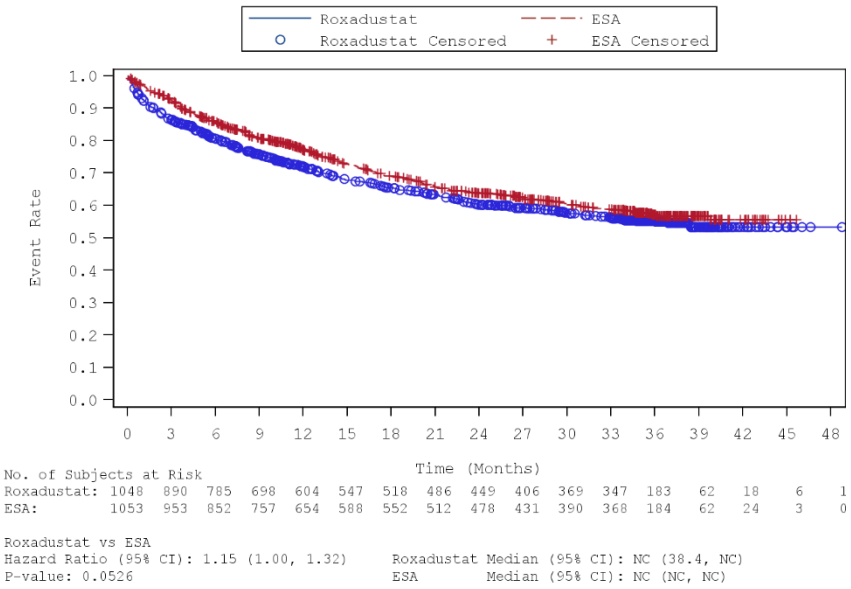


Abbildung Anhang 4G-751: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

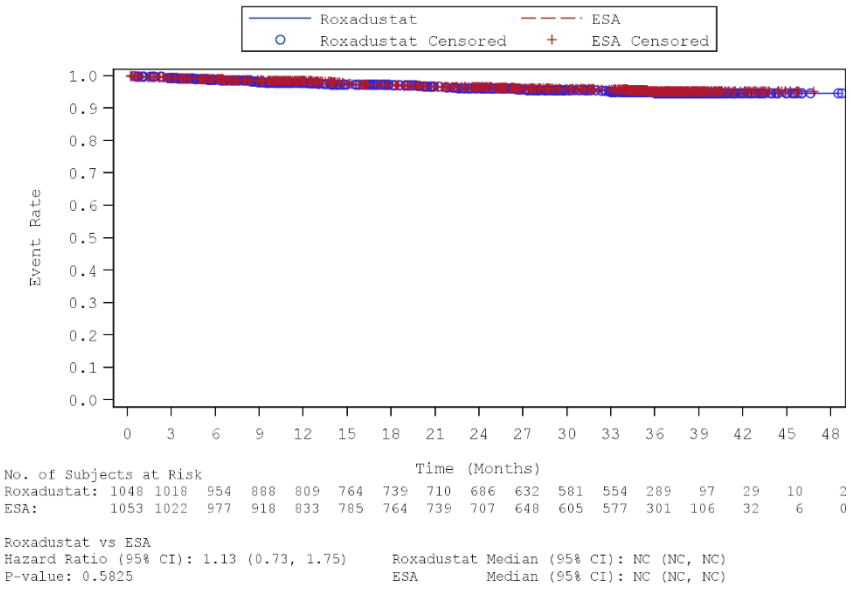


Abbildung Anhang 4G-752: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

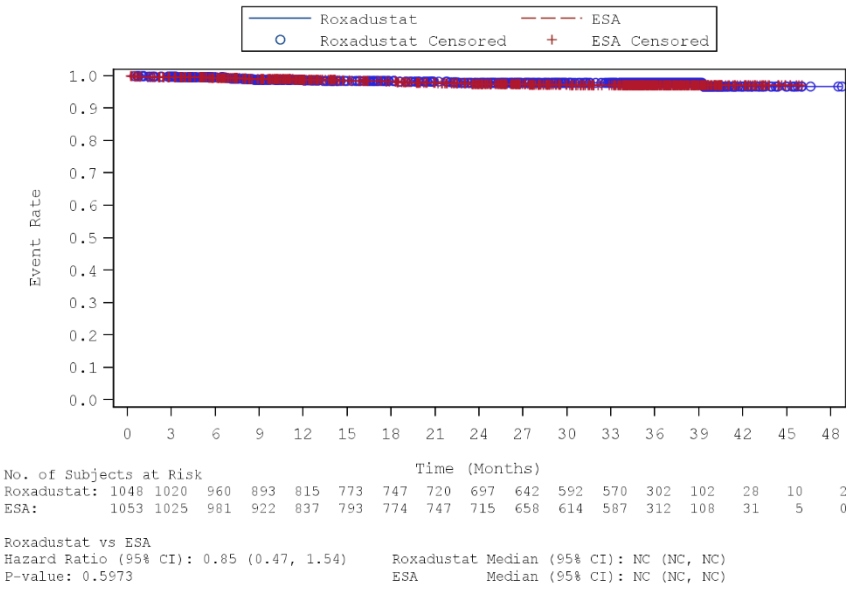


Abbildung Anhang 4G-753: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

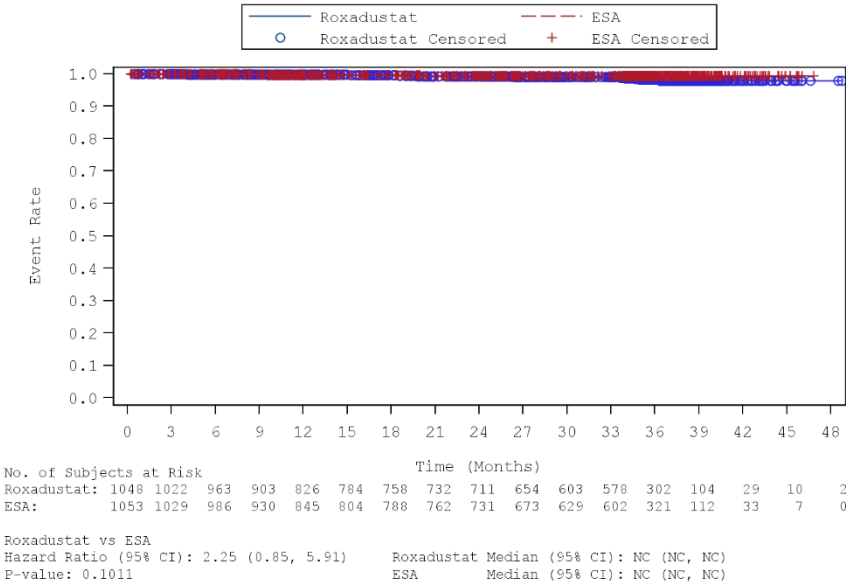


Abbildung Anhang 4G-754: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Aszites“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

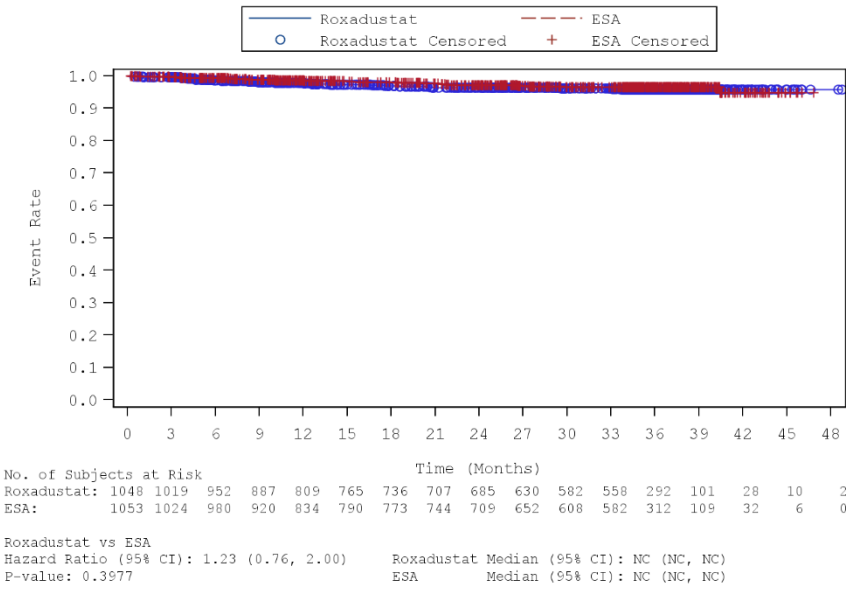


Abbildung Anhang 4G-755: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

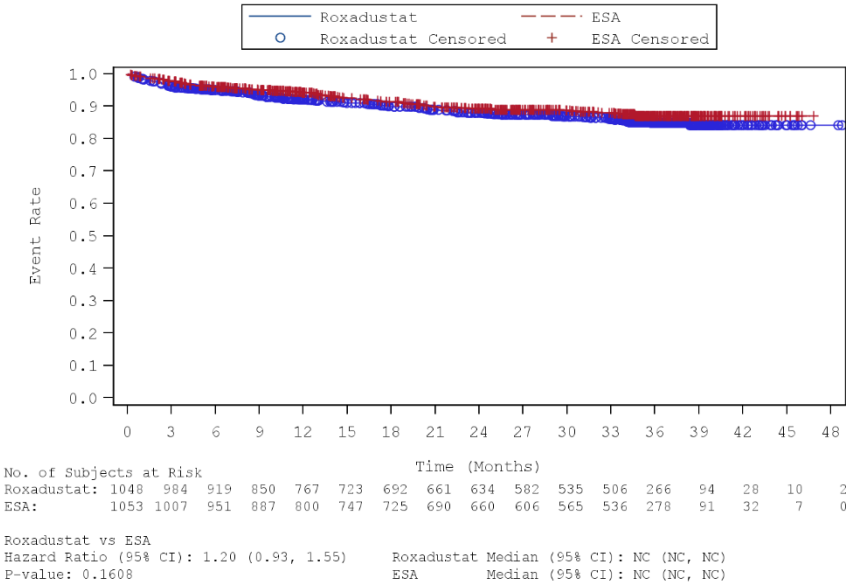


Abbildung Anhang 4G-756: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

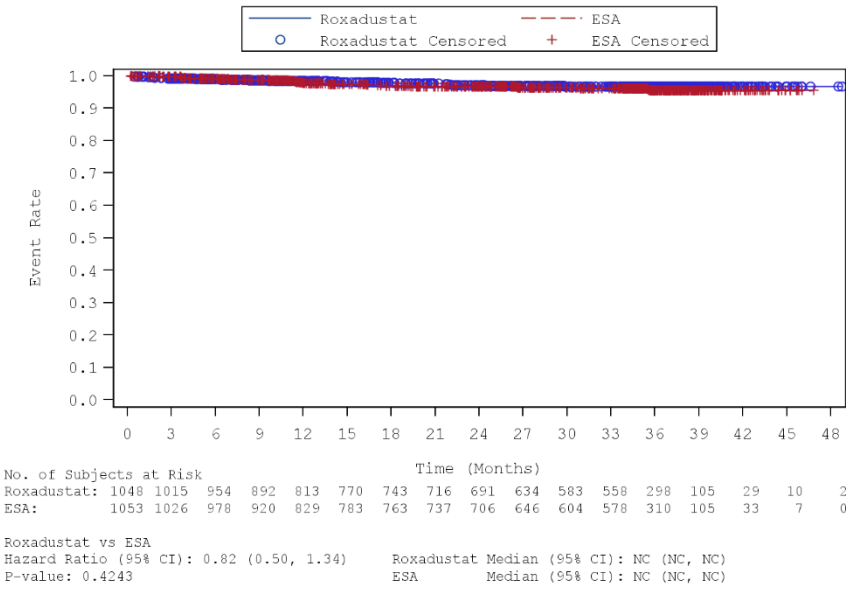


Abbildung Anhang 4G-757: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

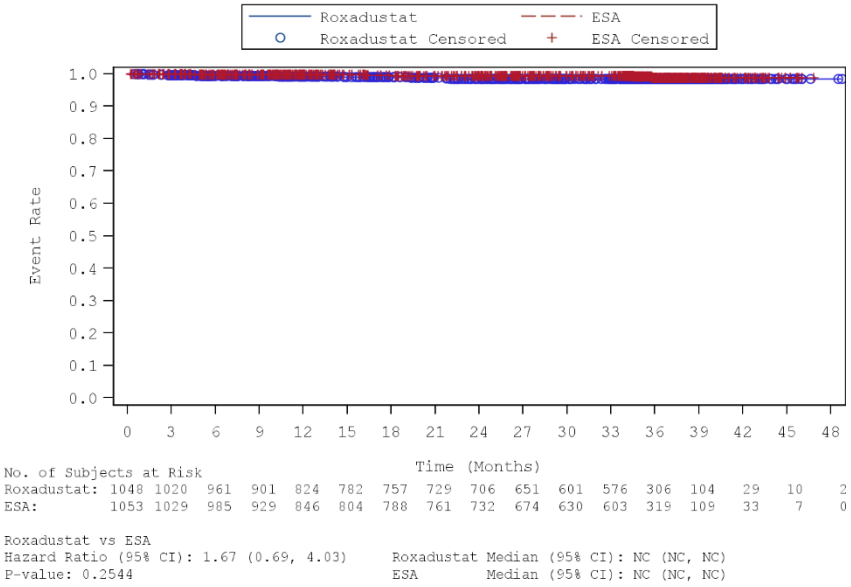


Abbildung Anhang 4G-758: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Magengeschwür“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

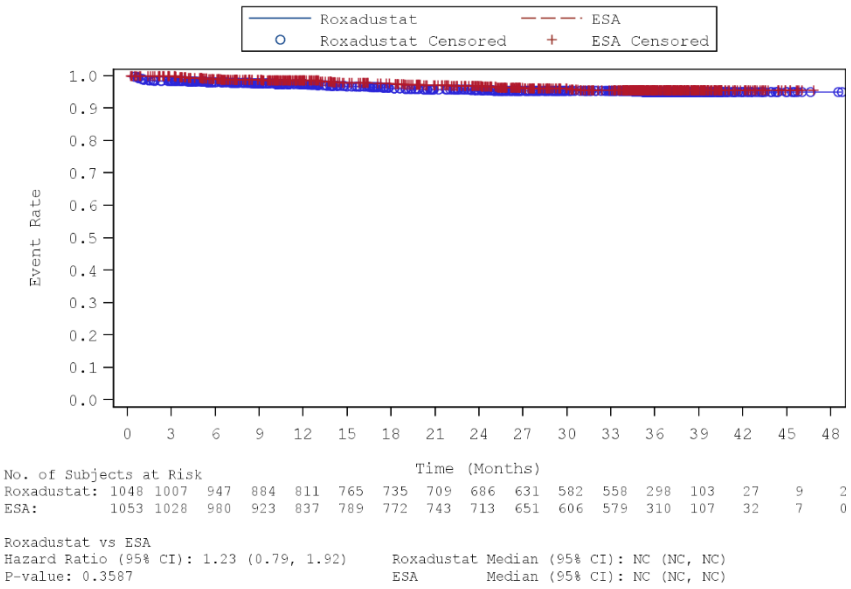


Abbildung Anhang 4G-759: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

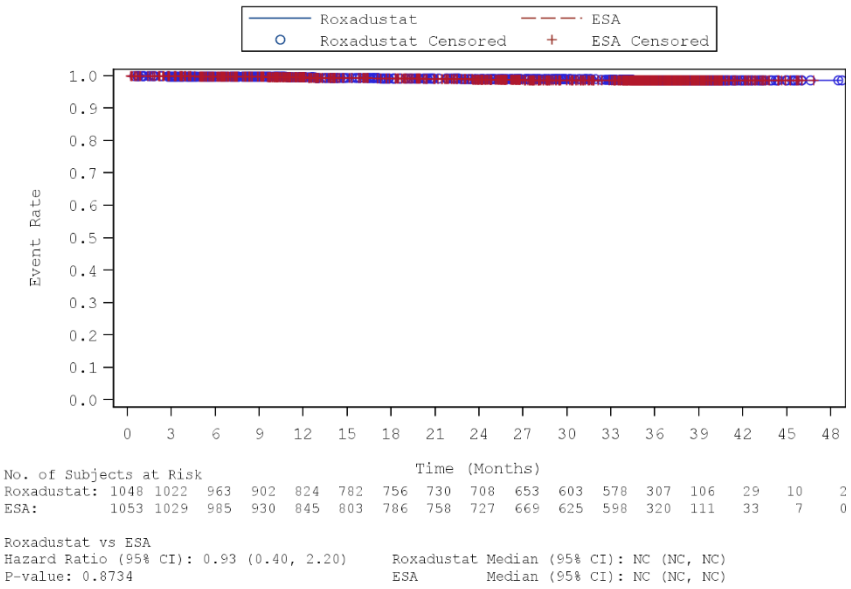


Abbildung Anhang 4G-760: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

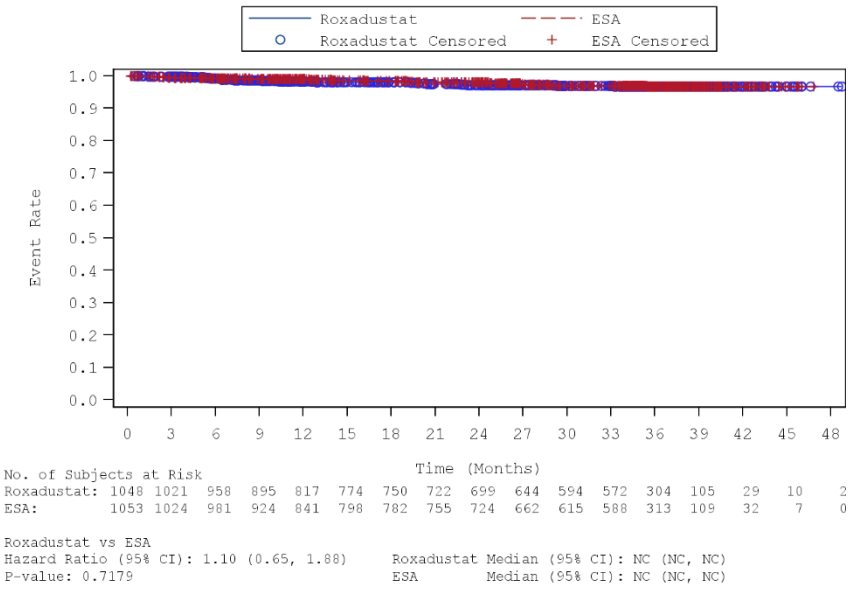


Abbildung Anhang 4G-761: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

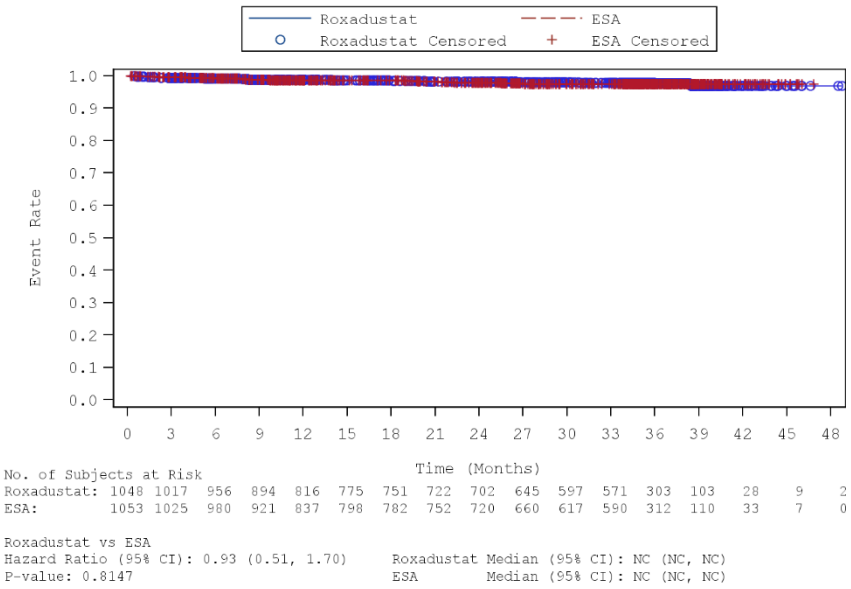


Abbildung Anhang 4G-762: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

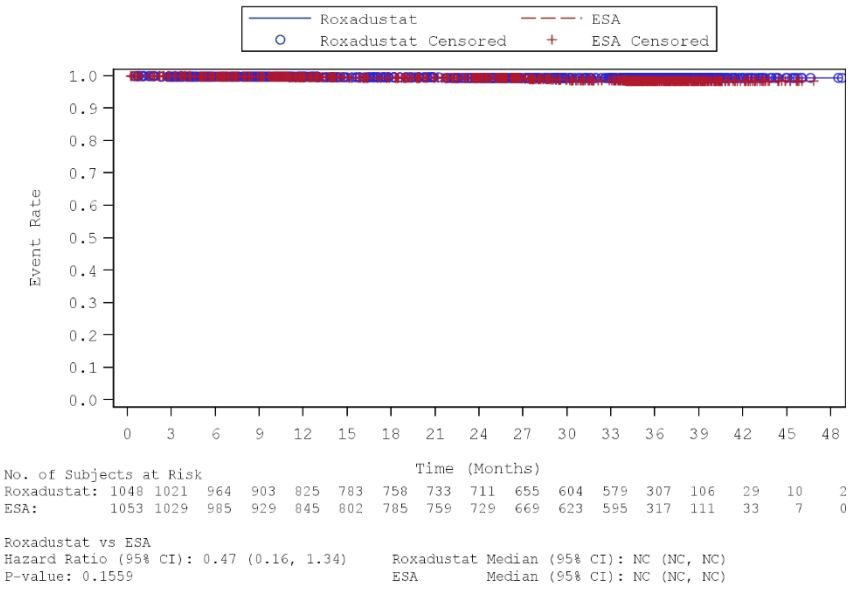


Abbildung Anhang 4G-763: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoidalblutung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

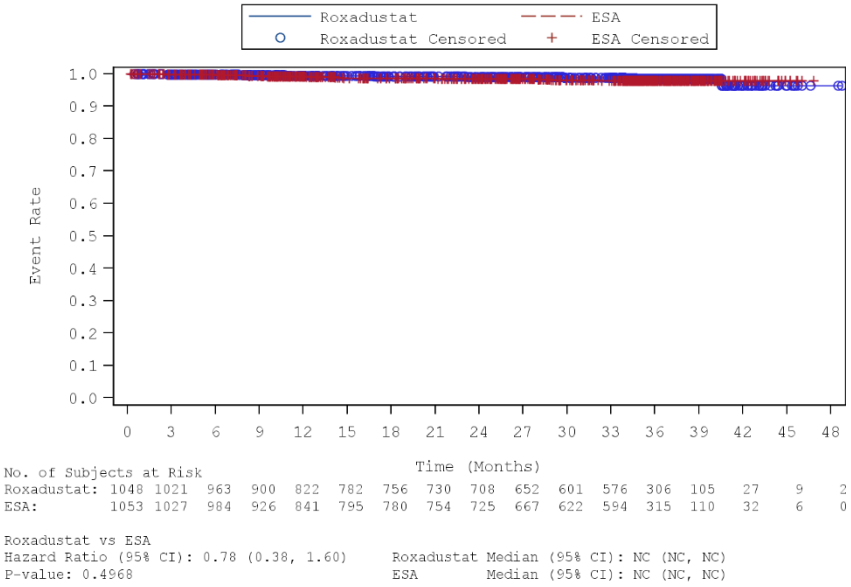


Abbildung Anhang 4G-764: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

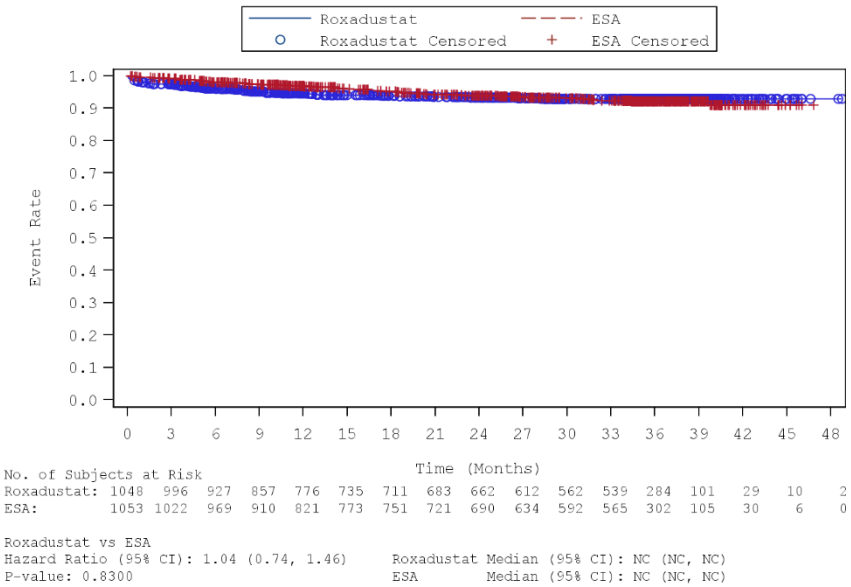


Abbildung Anhang 4G-765: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

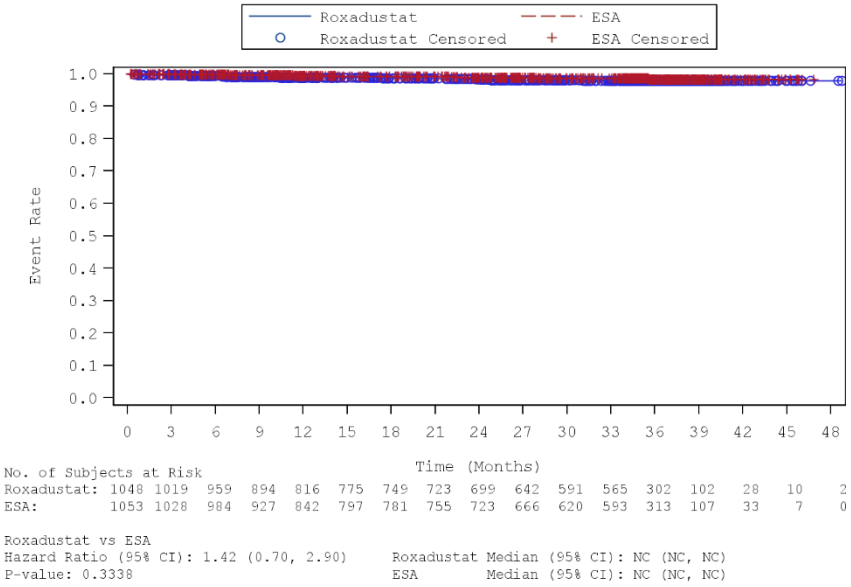


Abbildung Anhang 4G-766: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

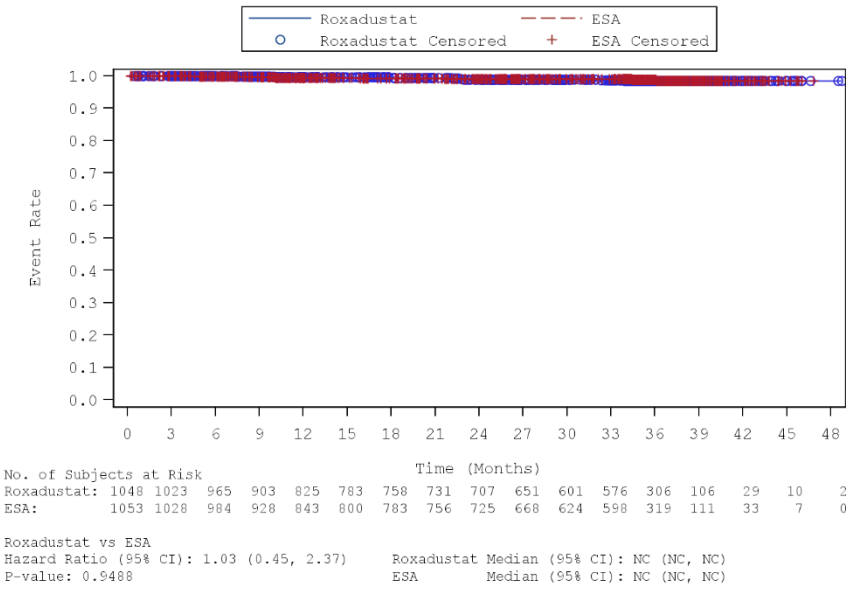


Abbildung Anhang 4G-767: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

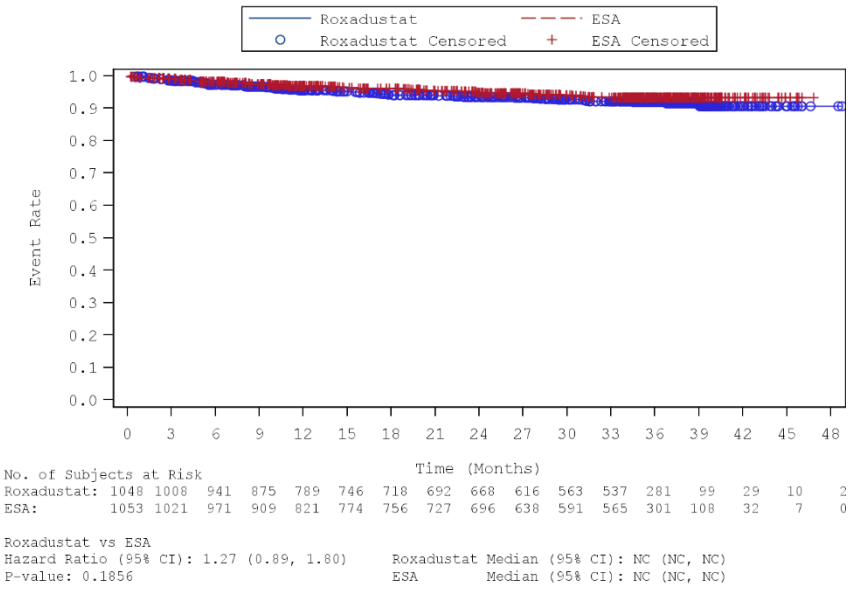


Abbildung Anhang 4G-768: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

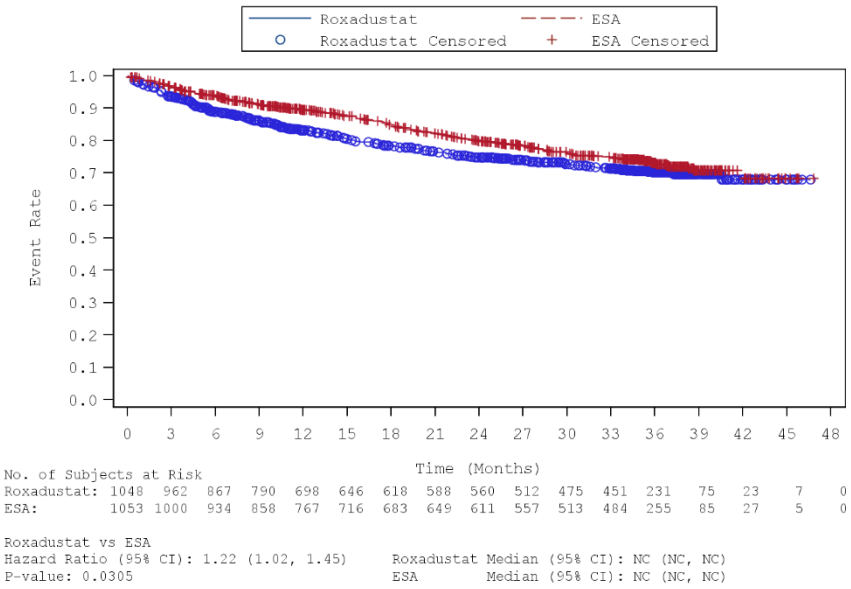


Abbildung Anhang 4G-769: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

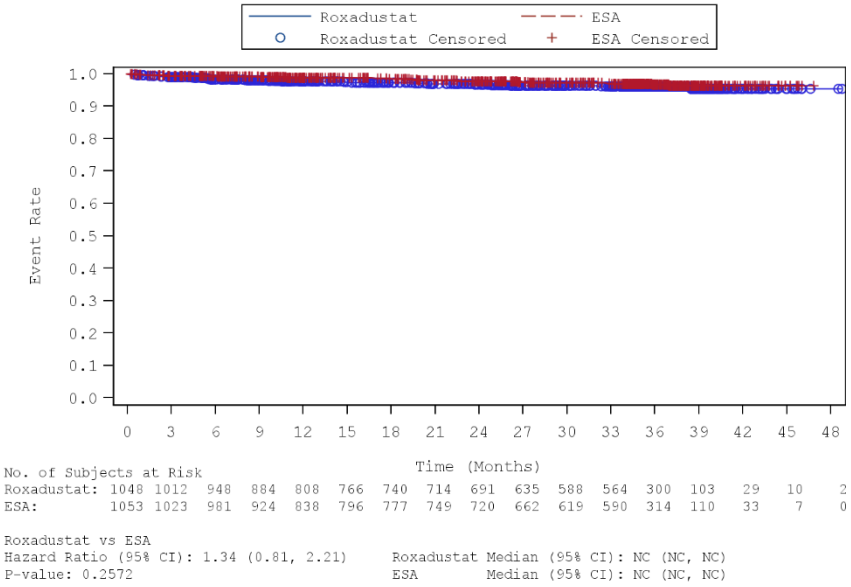


Abbildung Anhang 4G-770: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

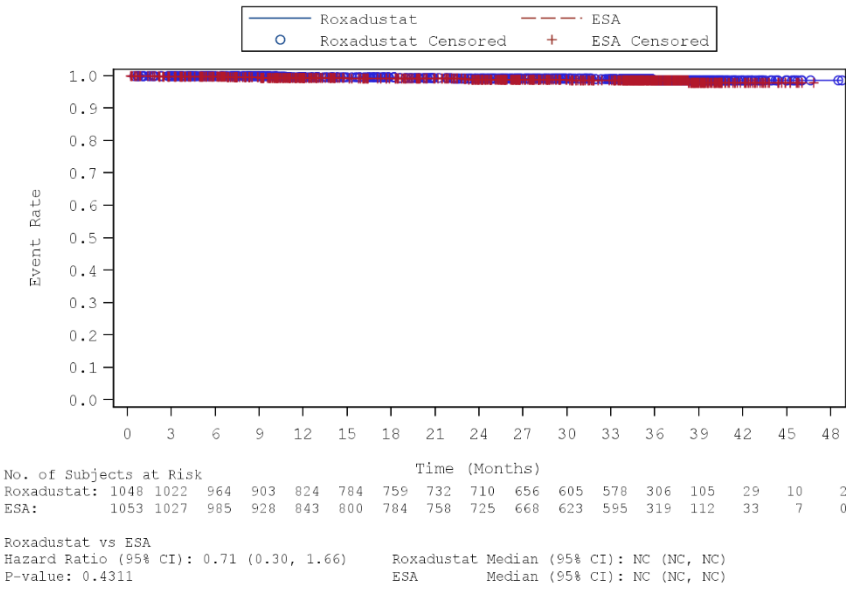


Abbildung Anhang 4G-771: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

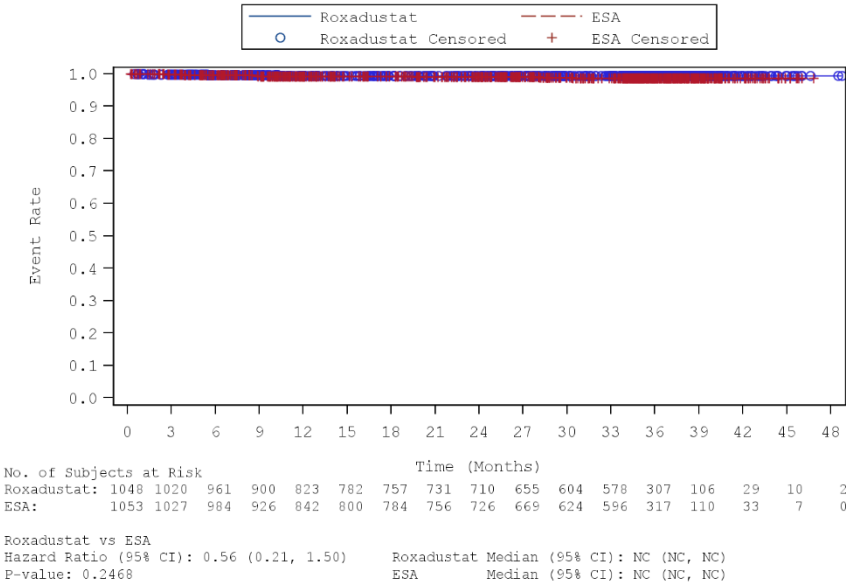


Abbildung Anhang 4G-772: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

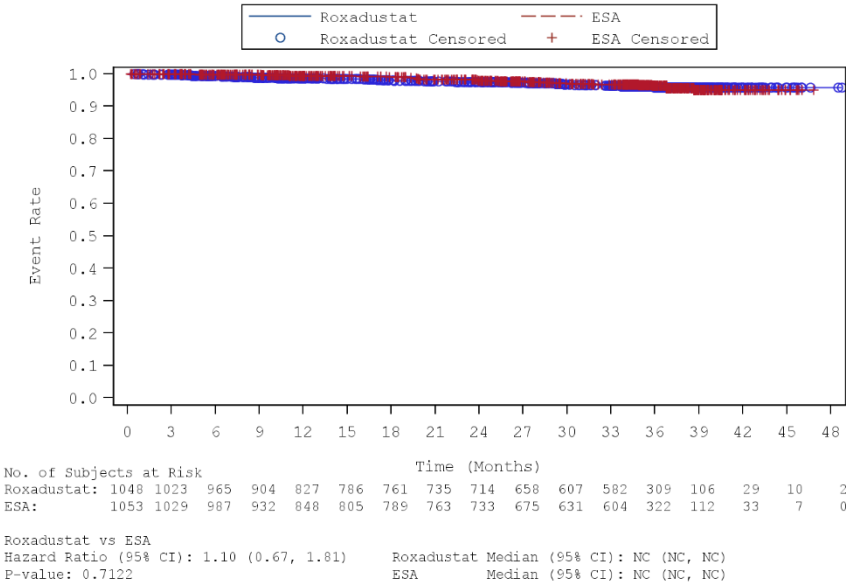


Abbildung Anhang 4G-773: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Tod“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

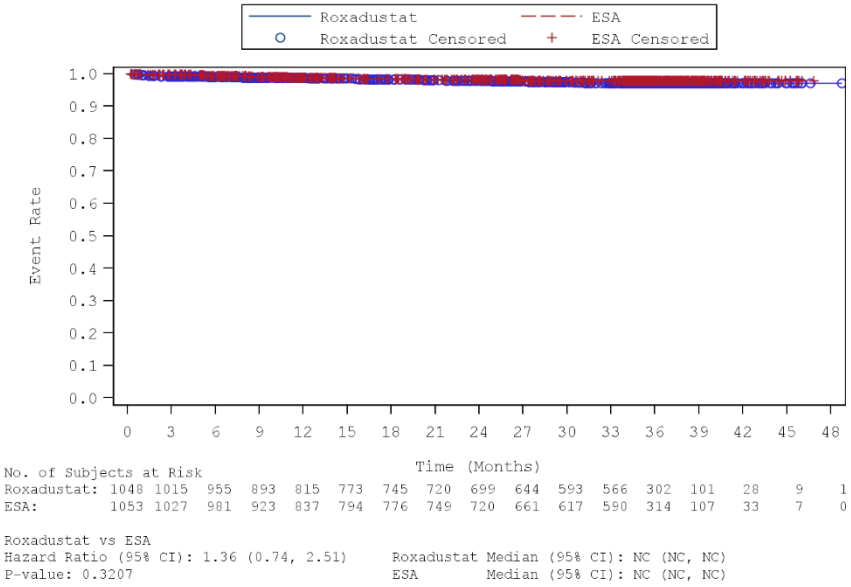


Abbildung Anhang 4G-774: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

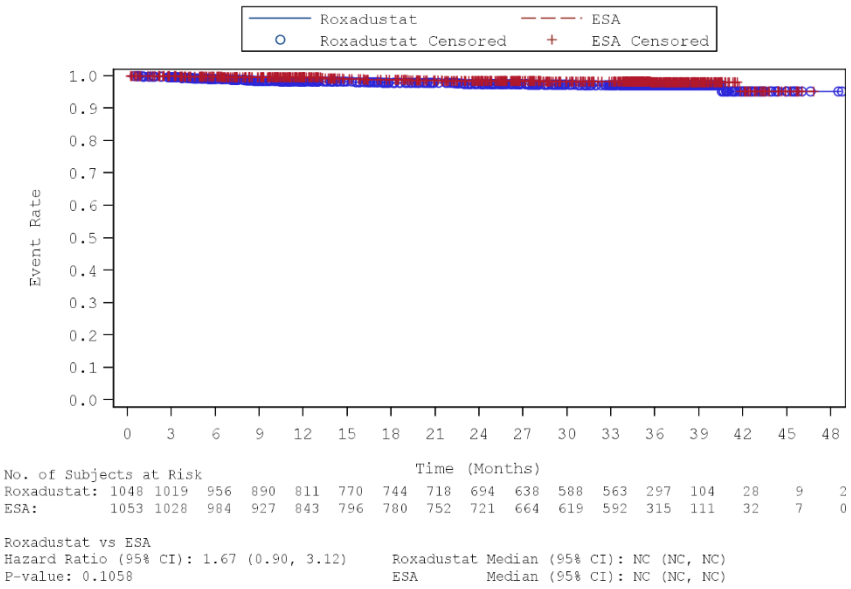


Abbildung Anhang 4G-775: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

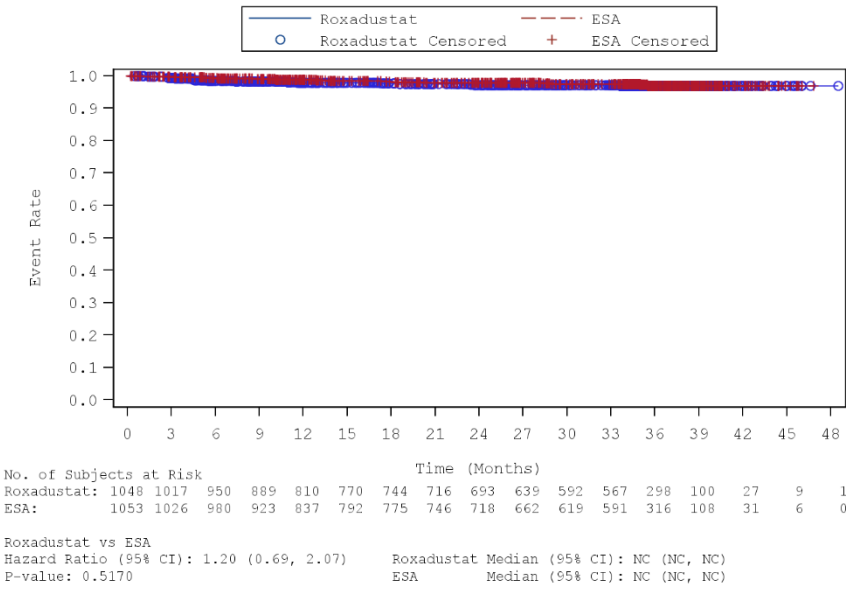


Abbildung Anhang 4G-776: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

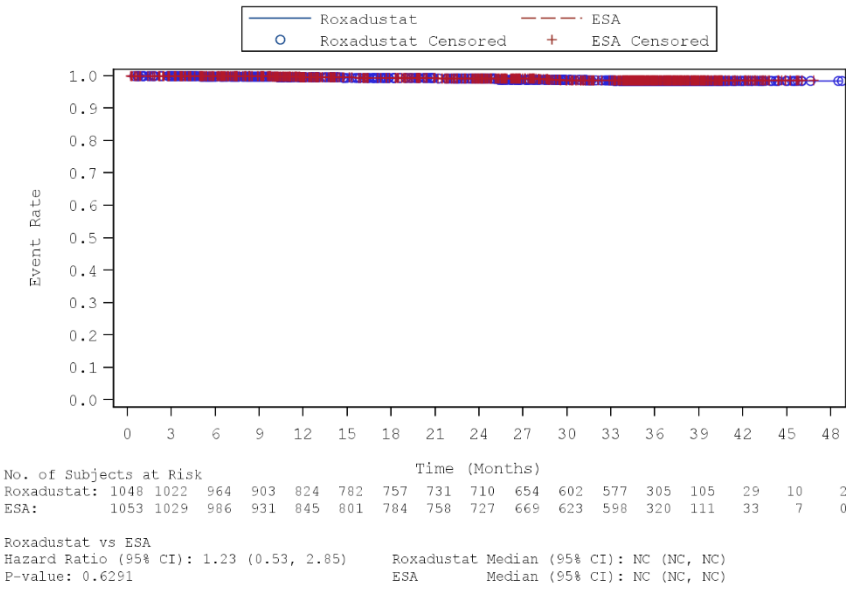


Abbildung Anhang 4G-777: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

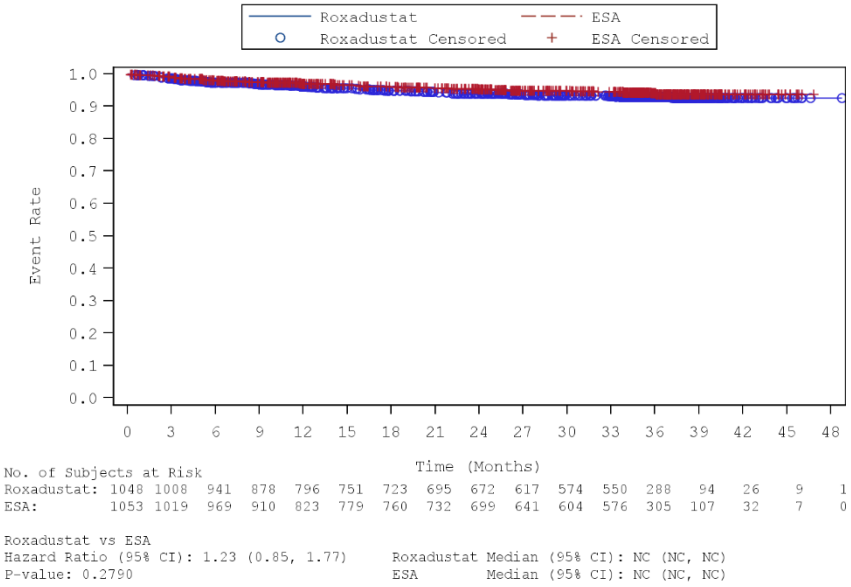


Abbildung Anhang 4G-778: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

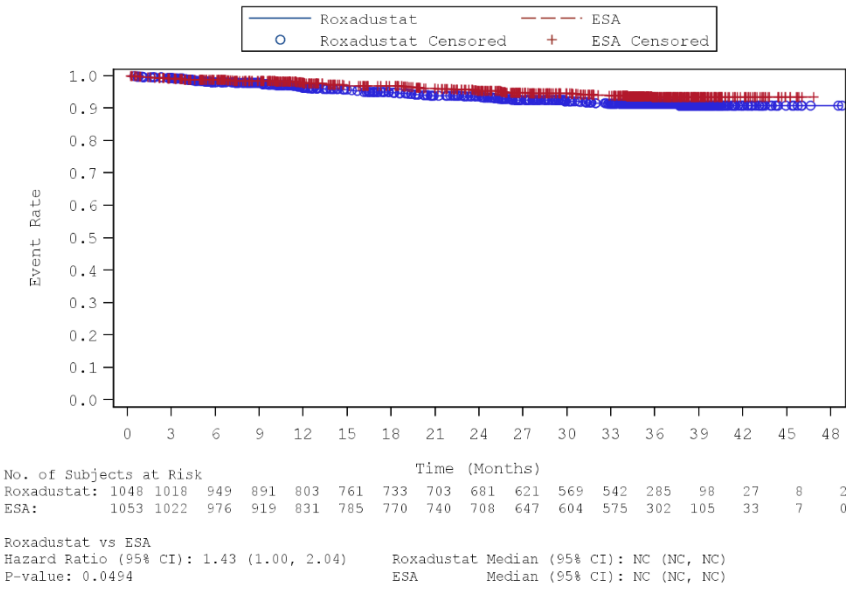


Abbildung Anhang 4G-779: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

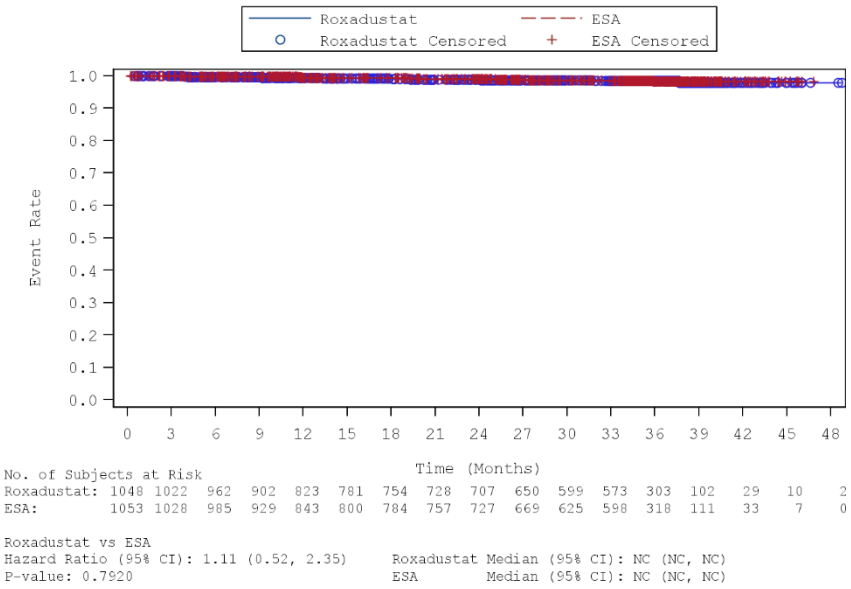


Abbildung Anhang 4G-780: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

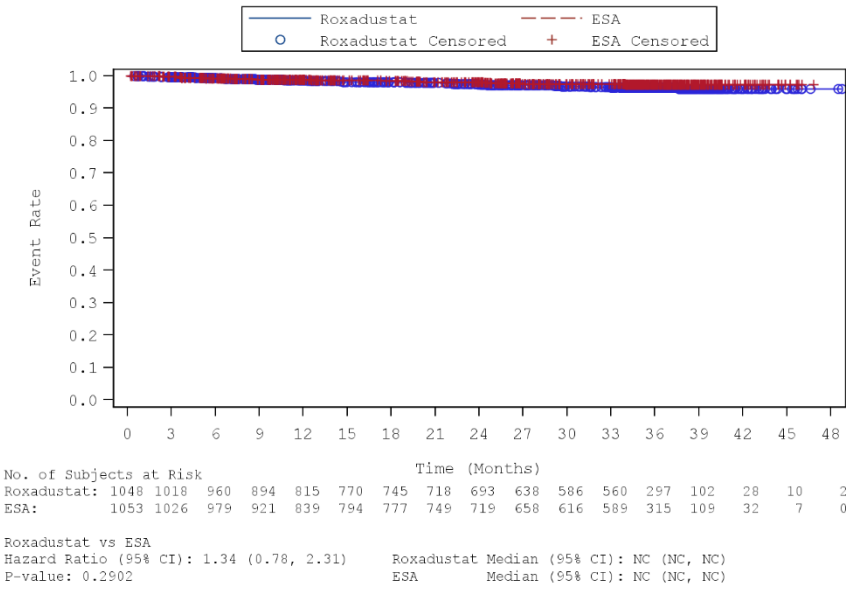


Abbildung Anhang 4G-781: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

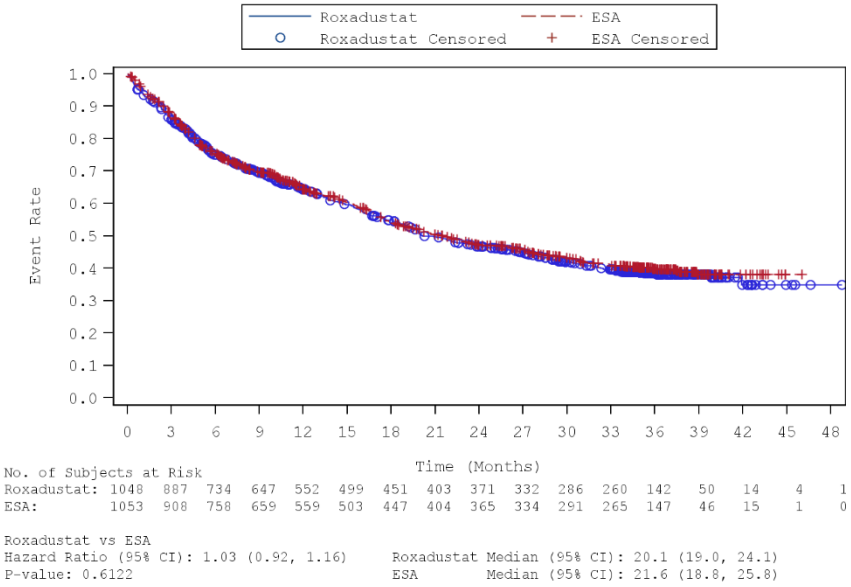


Abbildung Anhang 4G-782: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

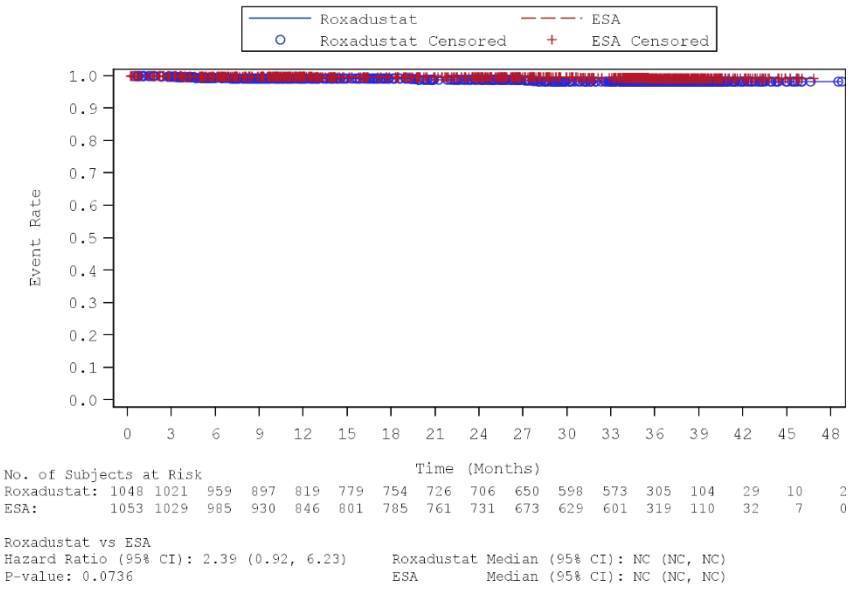


Abbildung Anhang 4G-783: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

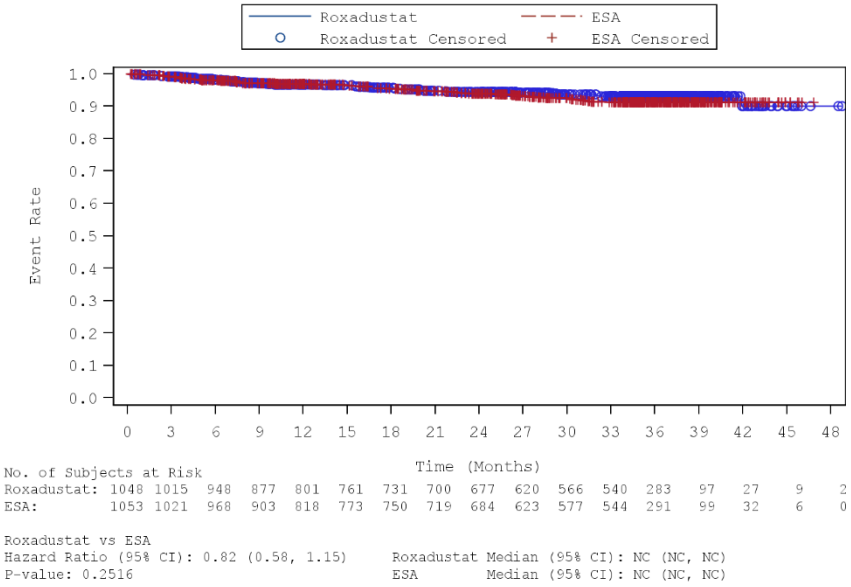


Abbildung Anhang 4G-784: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

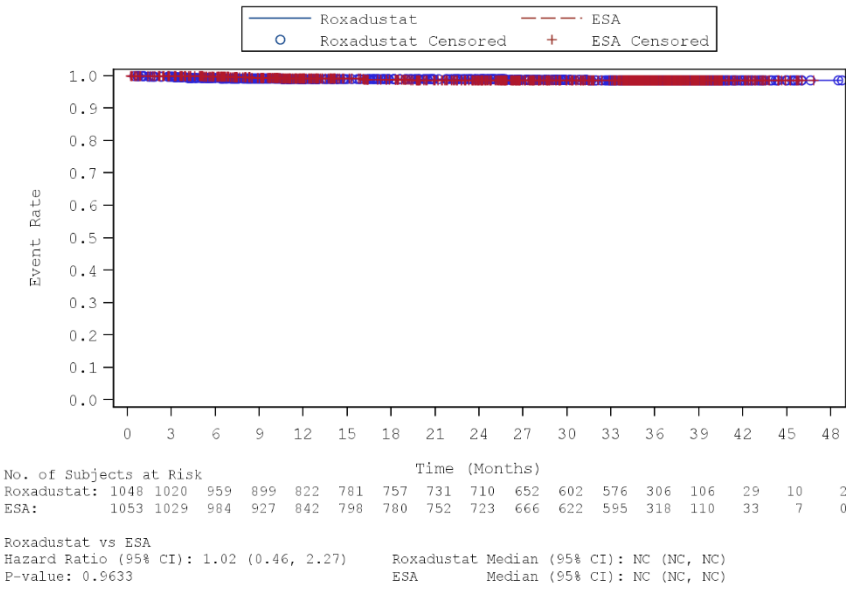


Abbildung Anhang 4G-785: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

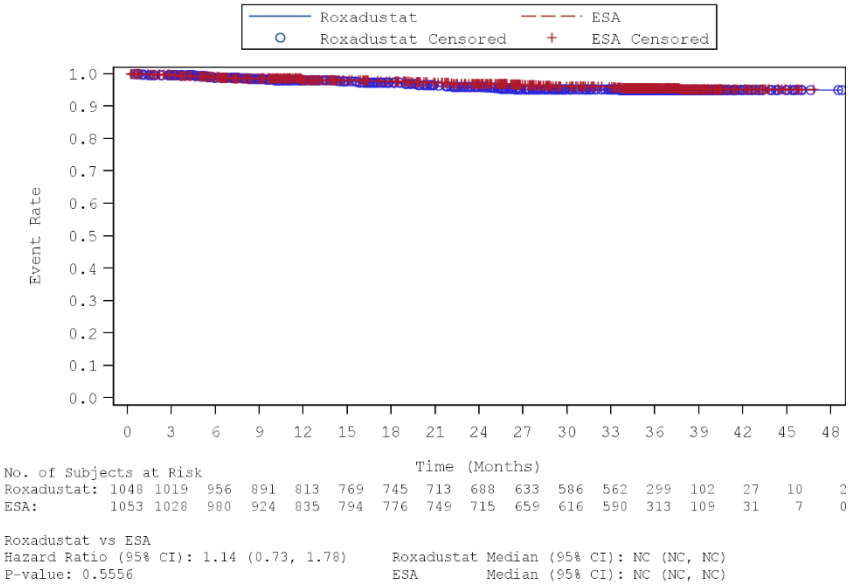


Abbildung Anhang 4G-786: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

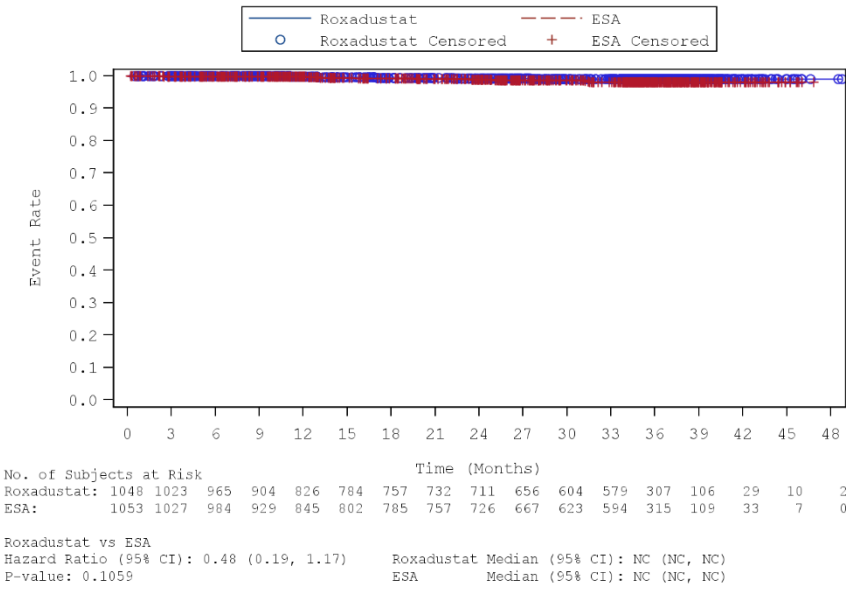


Abbildung Anhang 4G-787: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Clostridium difficile-Kolitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

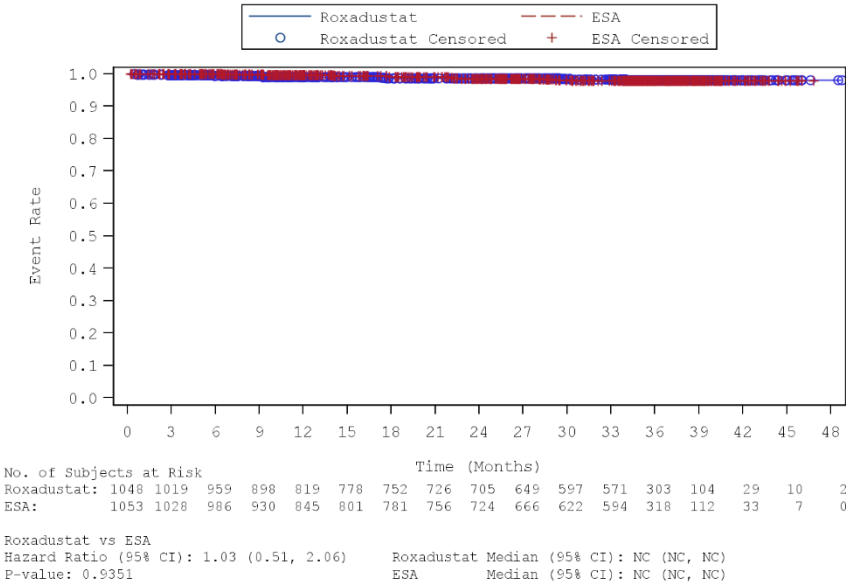


Abbildung Anhang 4G-788: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

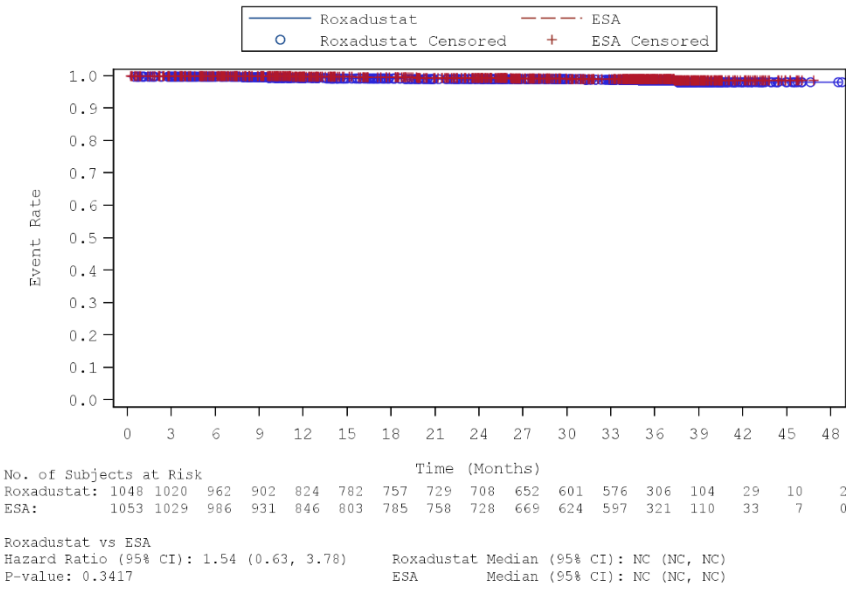


Abbildung Anhang 4G-789: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

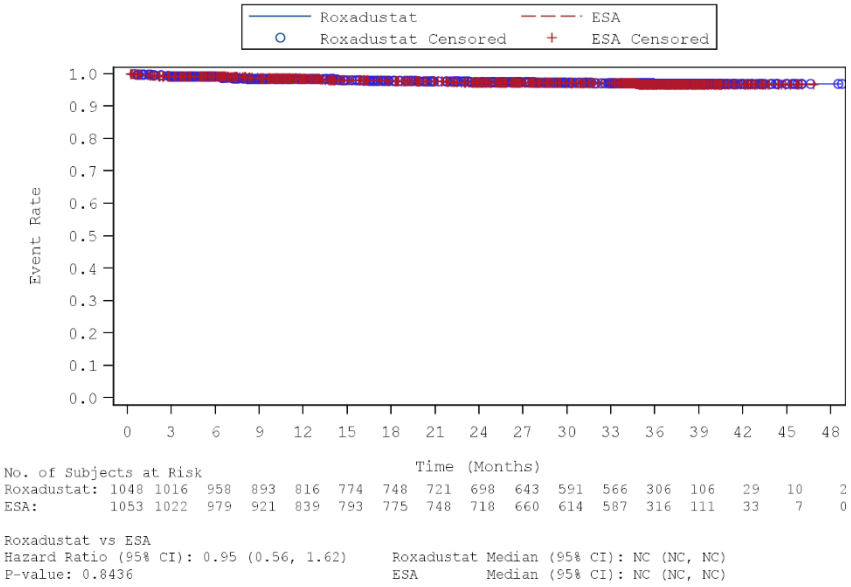


Abbildung Anhang 4G-790: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

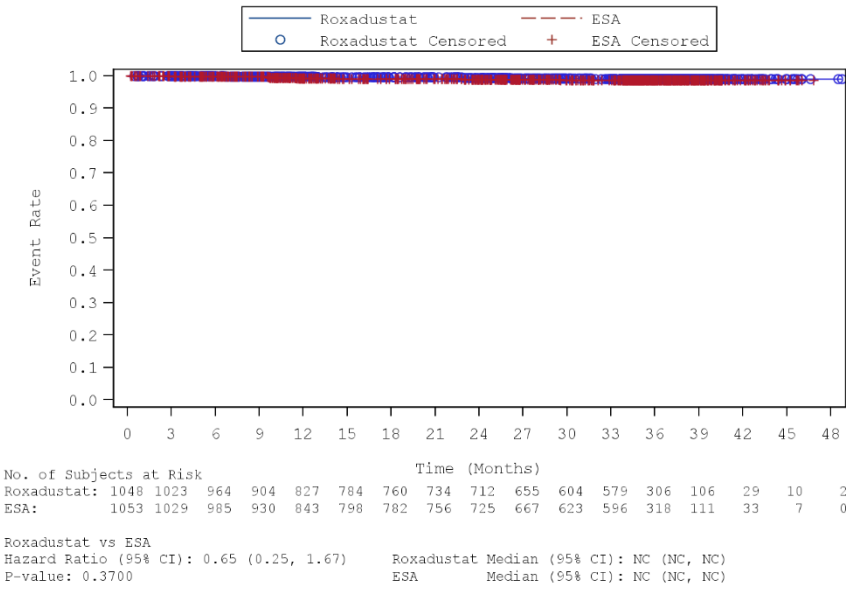


Abbildung Anhang 4G-791: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Medizinproduktbedingte Sepsis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

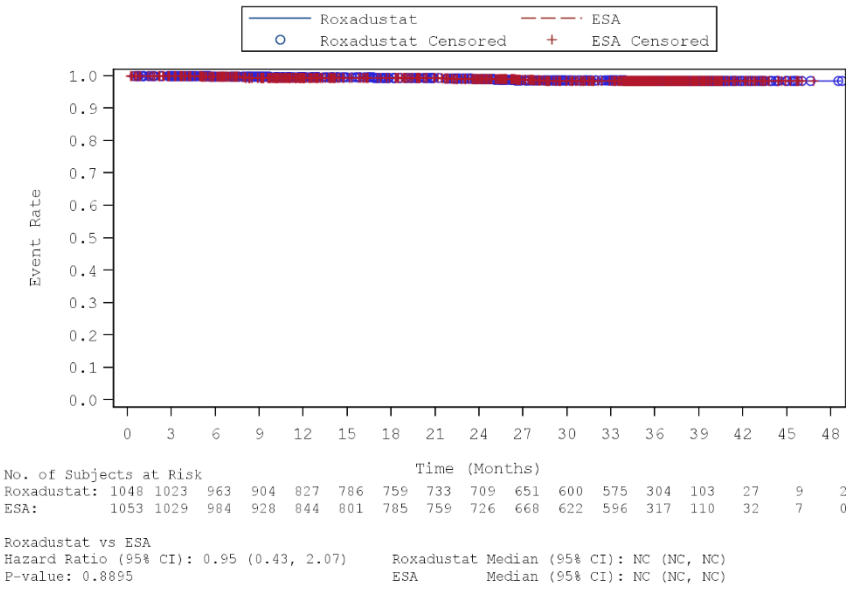


Abbildung Anhang 4G-792: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

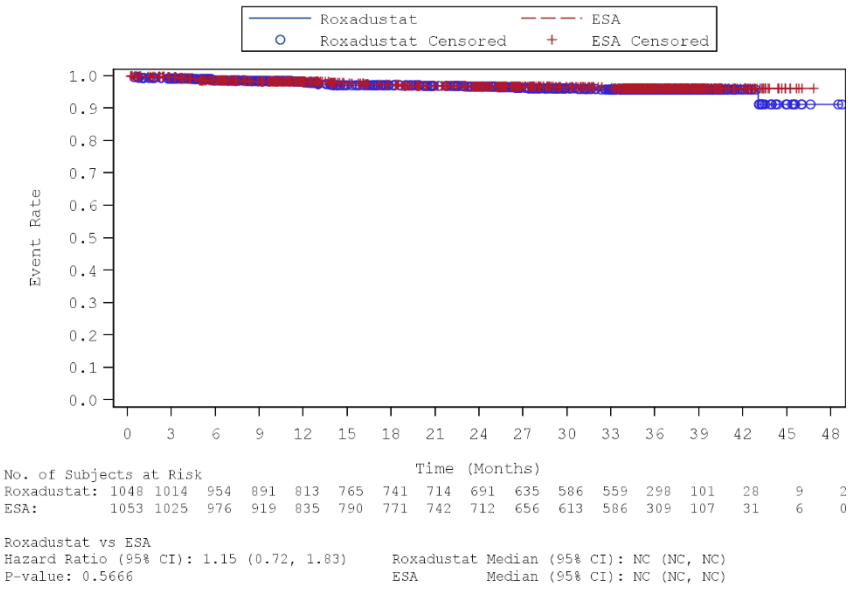


Abbildung Anhang 4G-793: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

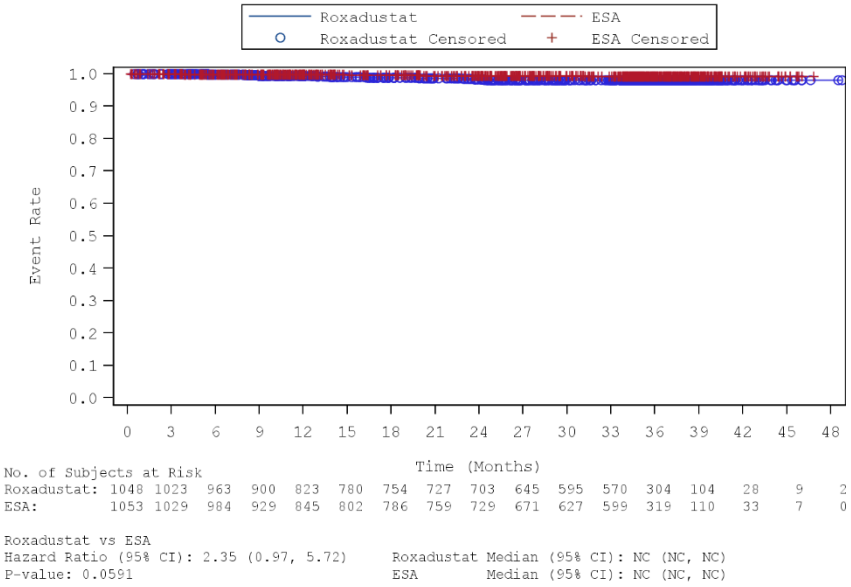


Abbildung Anhang 4G-794: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

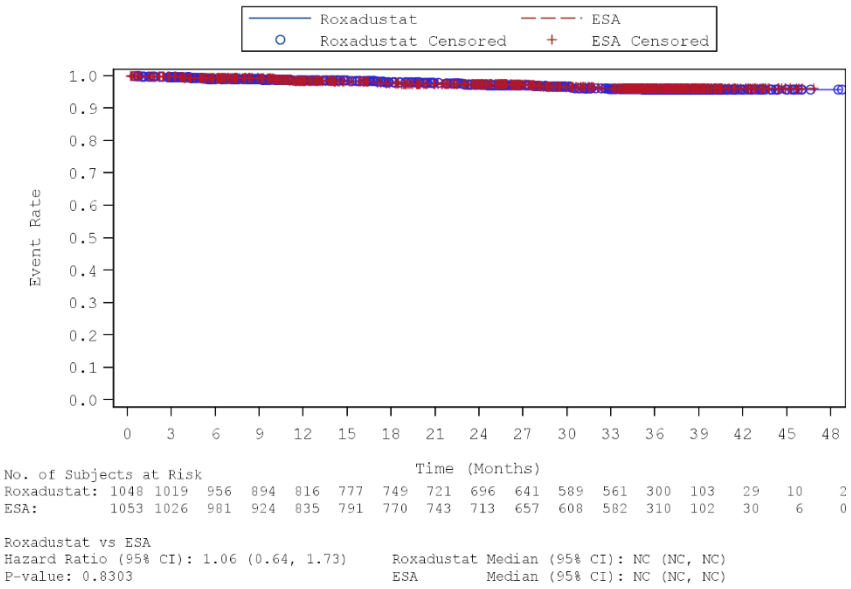


Abbildung Anhang 4G-795: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

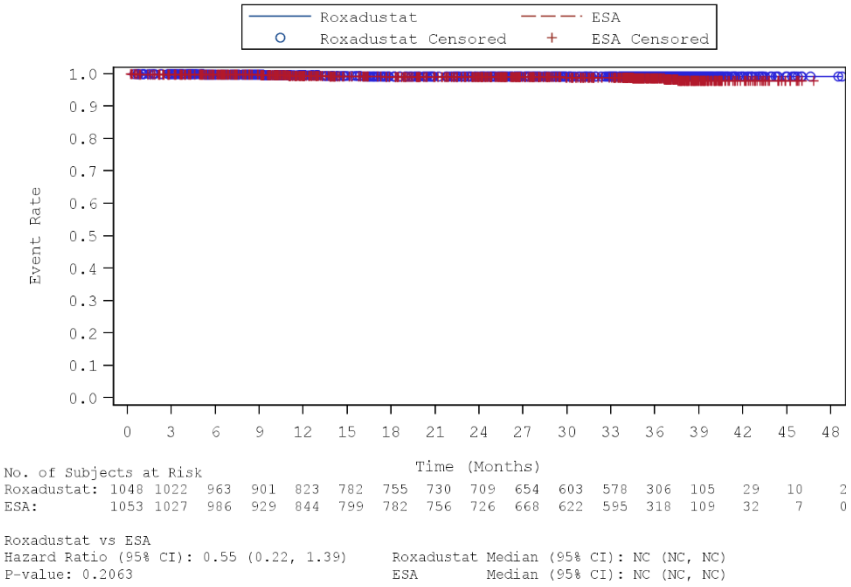


Abbildung Anhang 4G-796: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion lokalisiert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

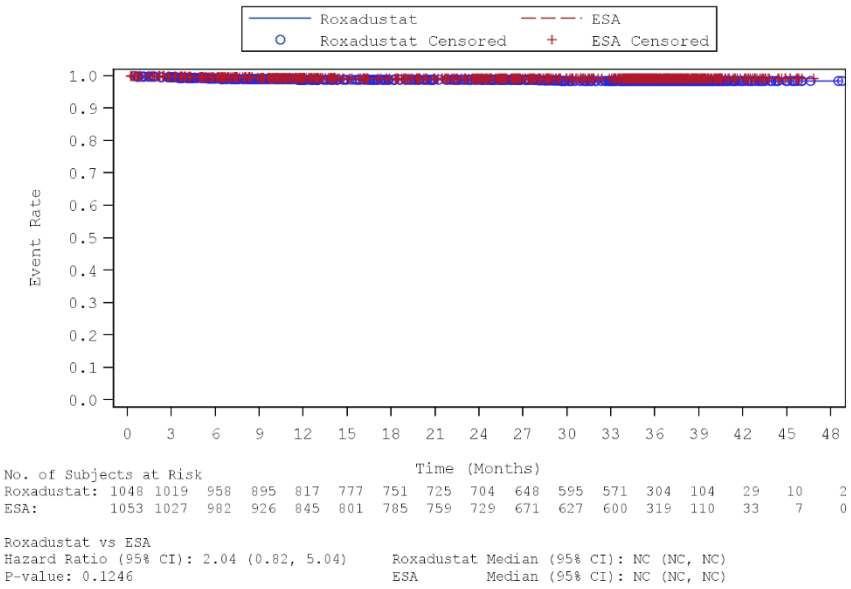


Abbildung Anhang 4G-797: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

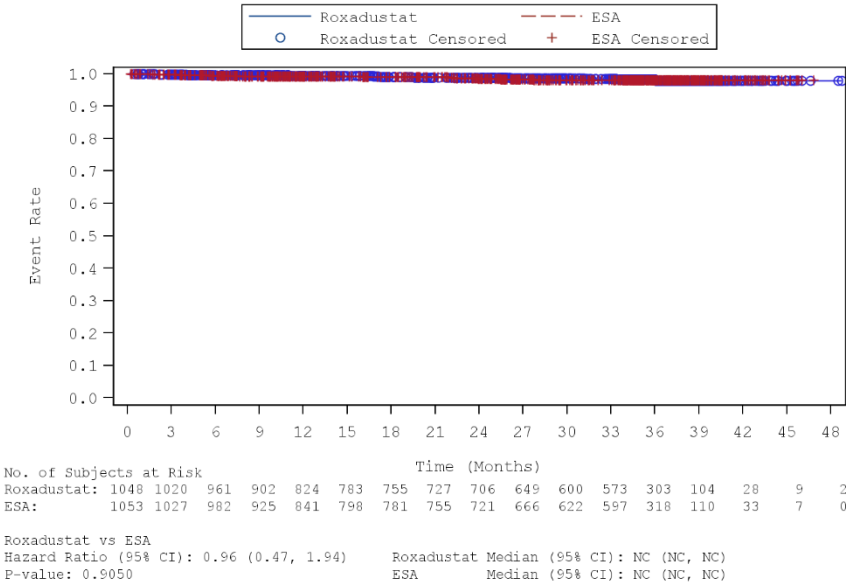


Abbildung Anhang 4G-798: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

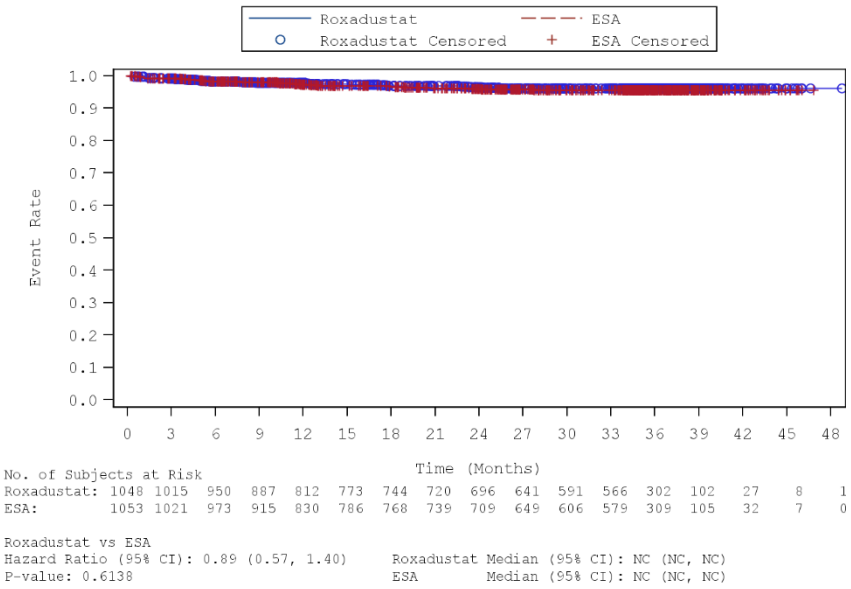


Abbildung Anhang 4G-799: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

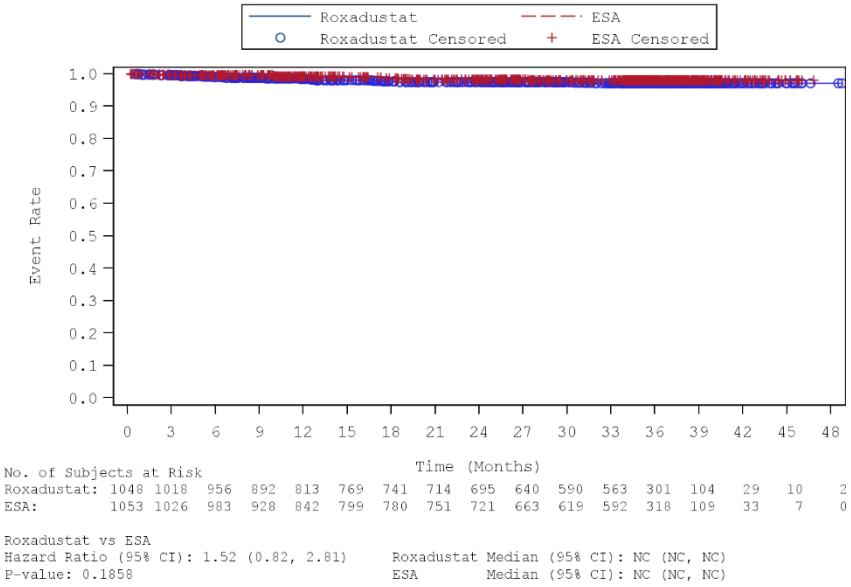


Abbildung Anhang 4G-800: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

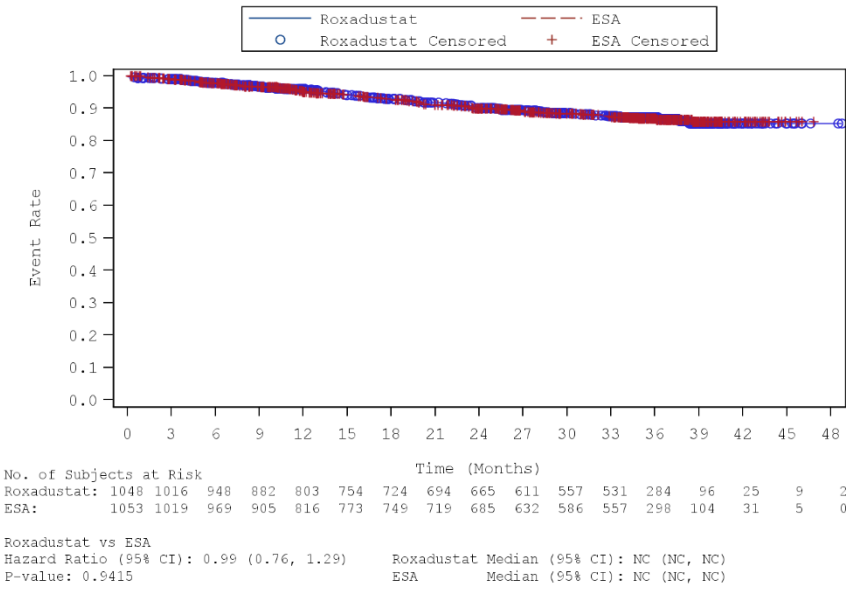


Abbildung Anhang 4G-801: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

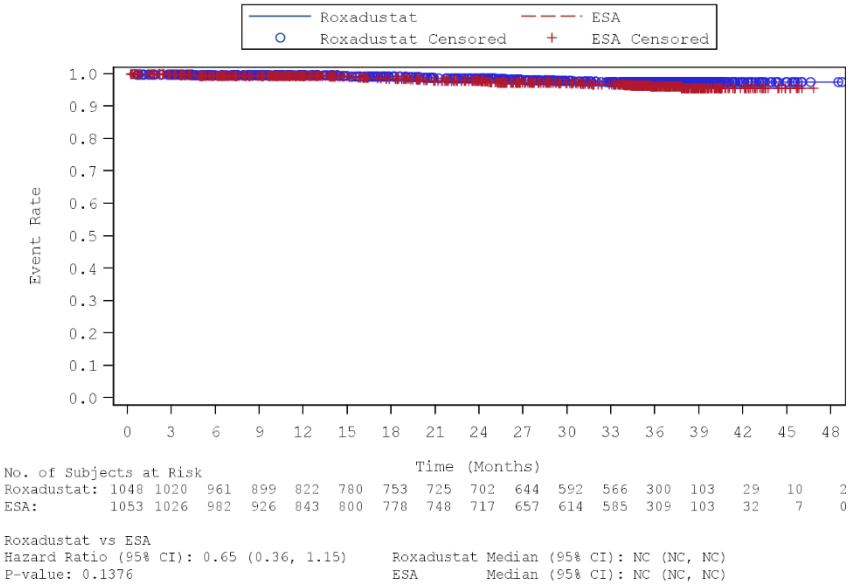


Abbildung Anhang 4G-802: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

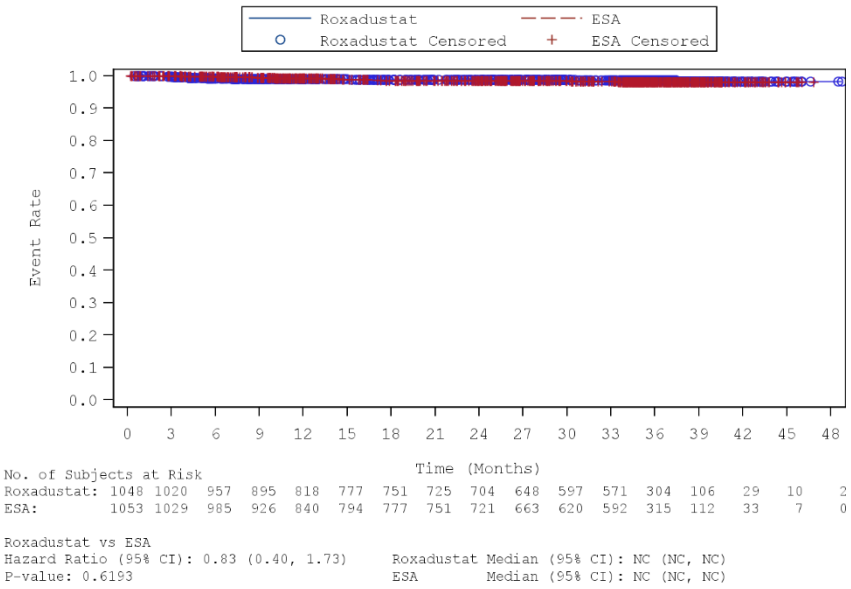


Abbildung Anhang 4G-803: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

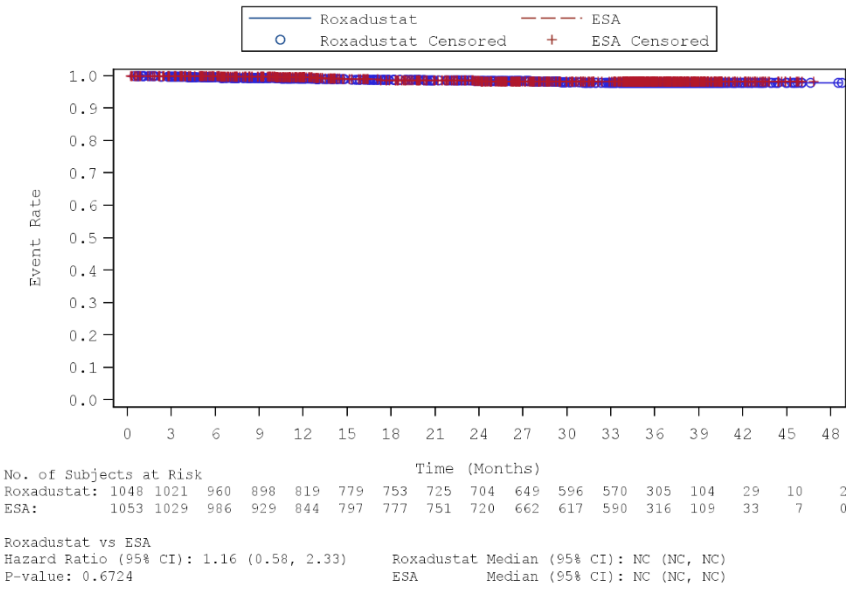


Abbildung Anhang 4G-804: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

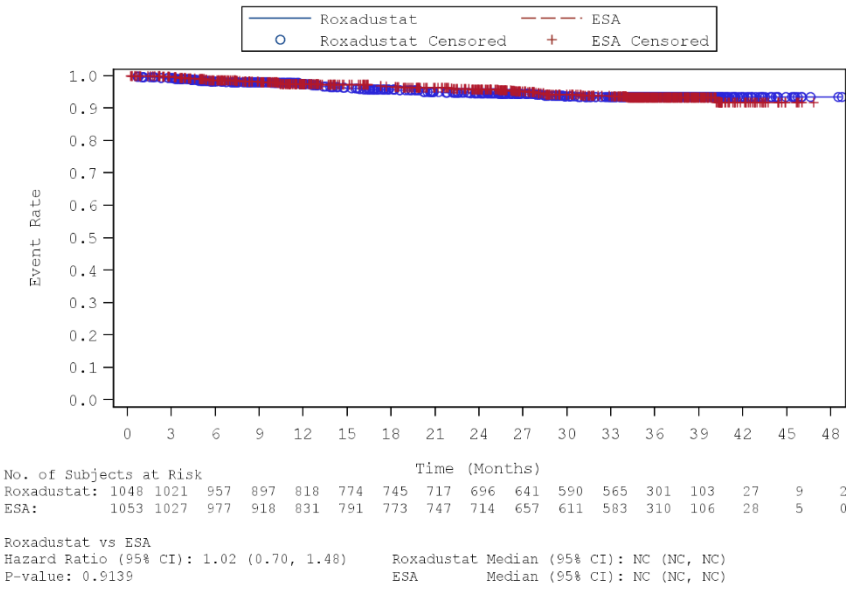


Abbildung Anhang 4G-805: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

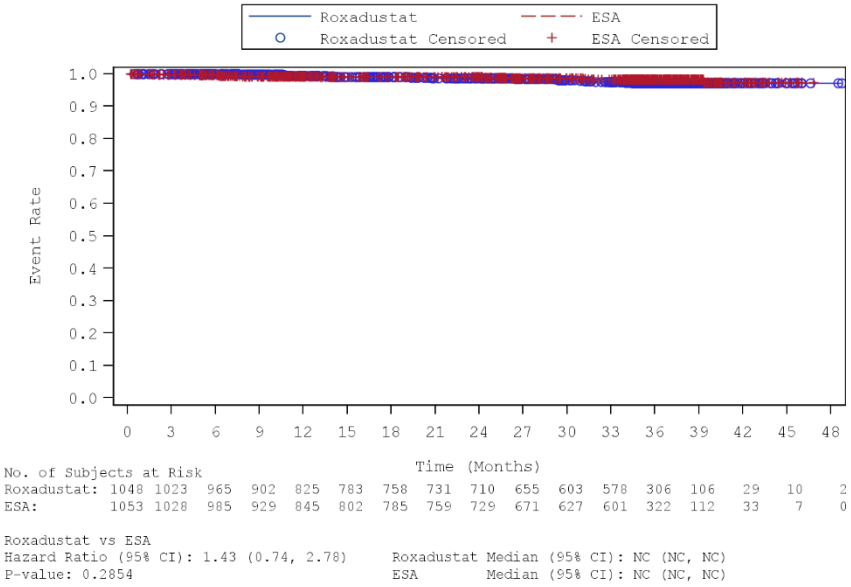


Abbildung Anhang 4G-806: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

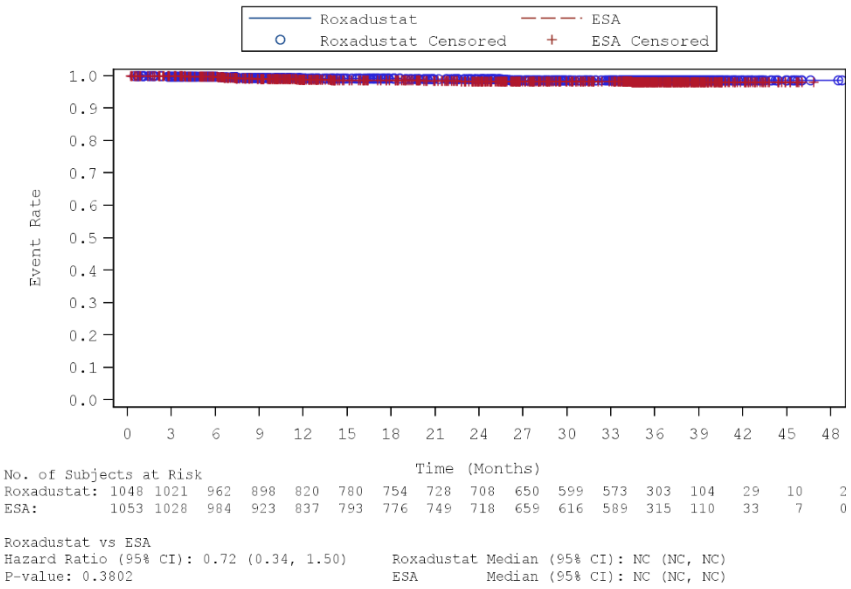


Abbildung Anhang 4G-807: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

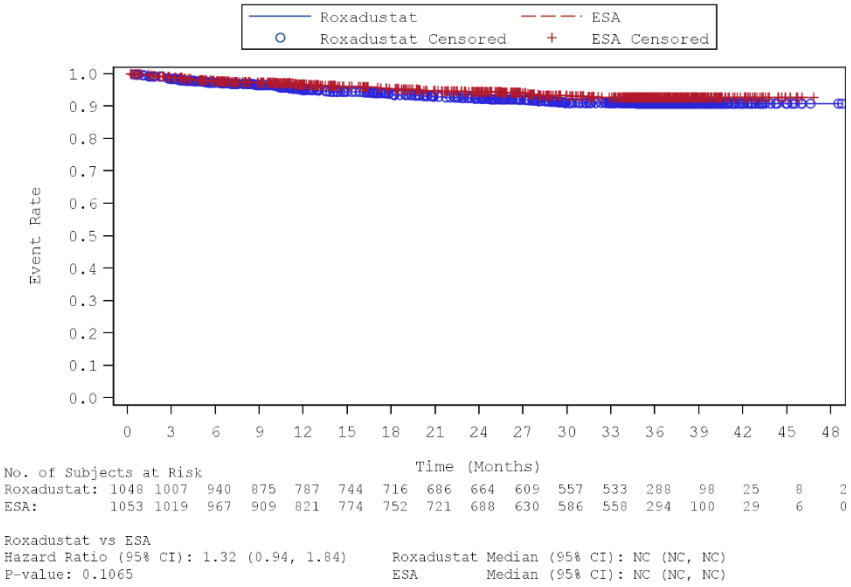


Abbildung Anhang 4G-808: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

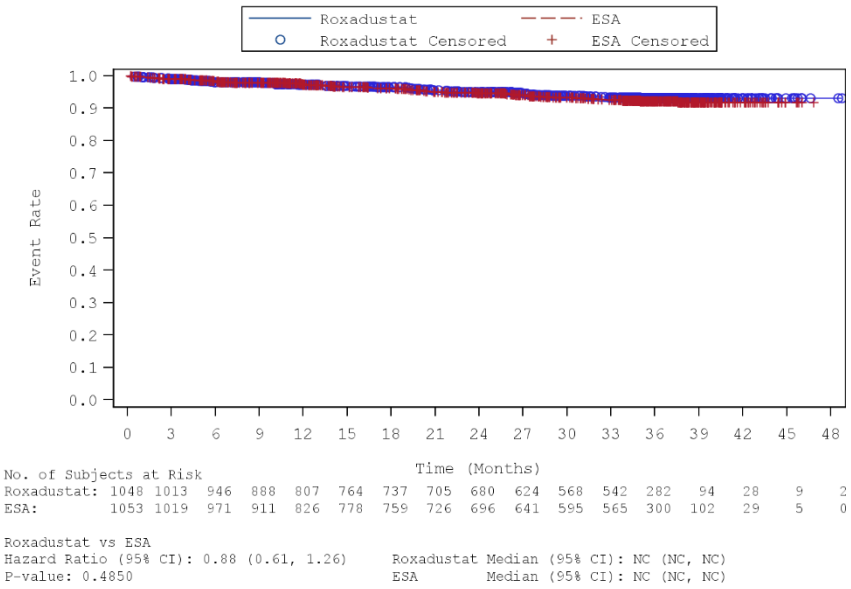


Abbildung Anhang 4G-809: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

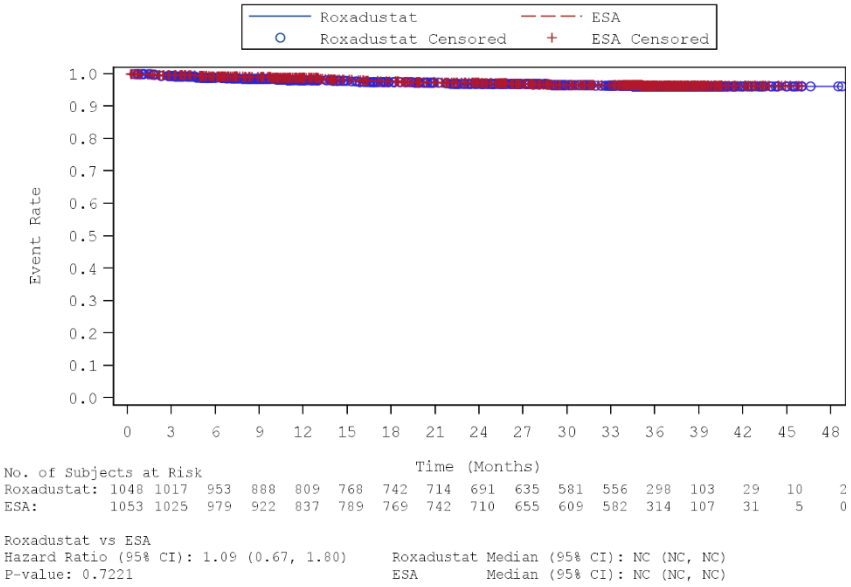


Abbildung Anhang 4G-810: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

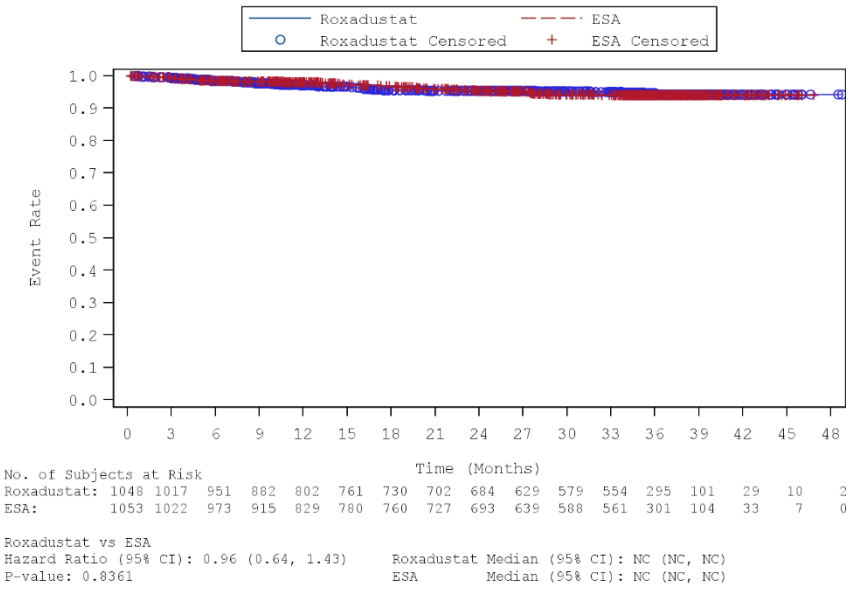


Abbildung Anhang 4G-811: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

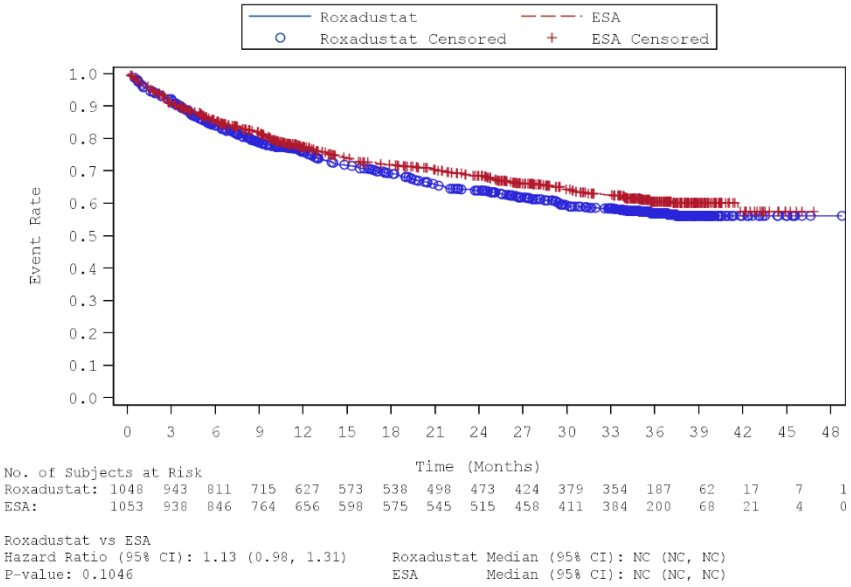


Abbildung Anhang 4G-812: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

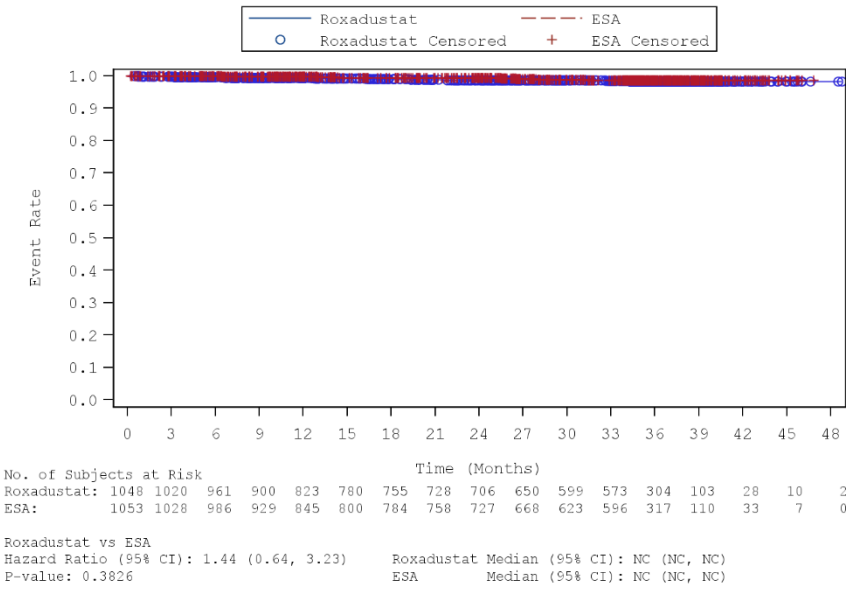


Abbildung Anhang 4G-813: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Aneurysma einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

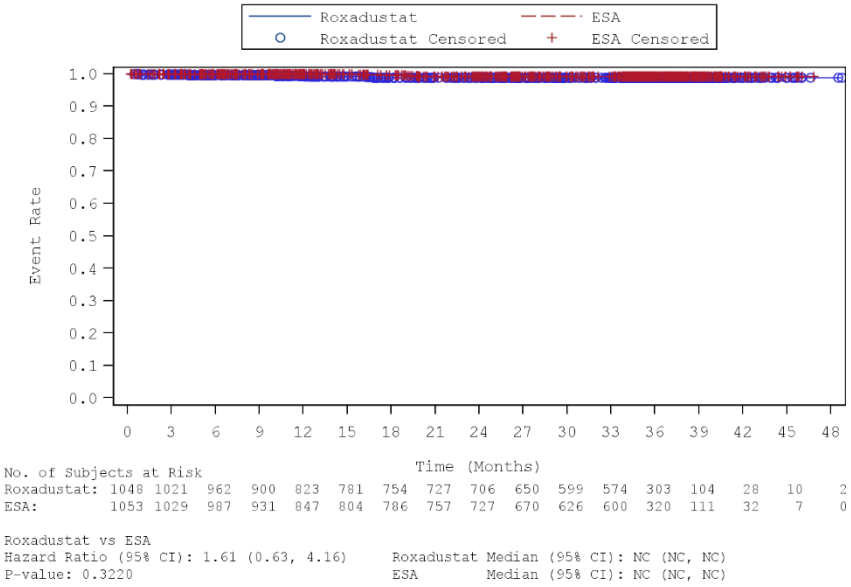


Abbildung Anhang 4G-814: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verschluss einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

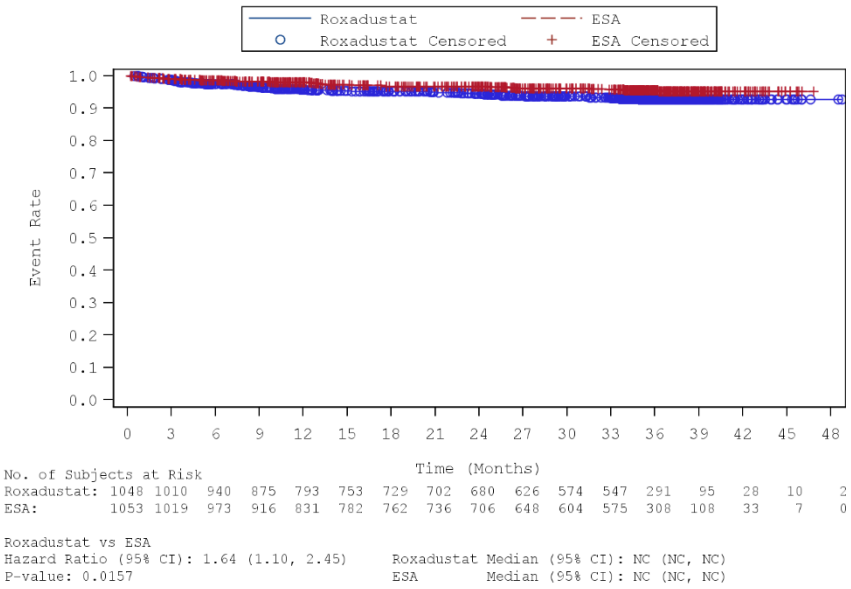


Abbildung Anhang 4G-815: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

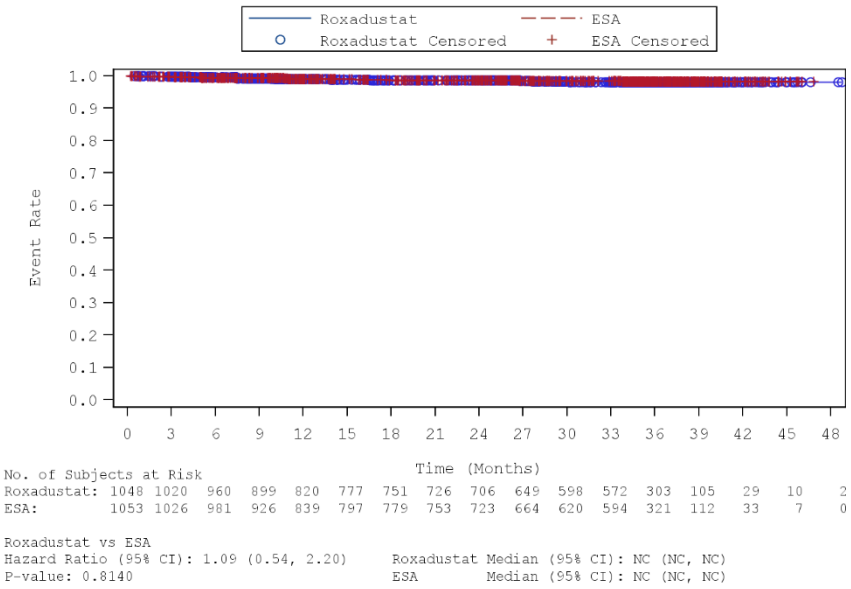


Abbildung Anhang 4G-816: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

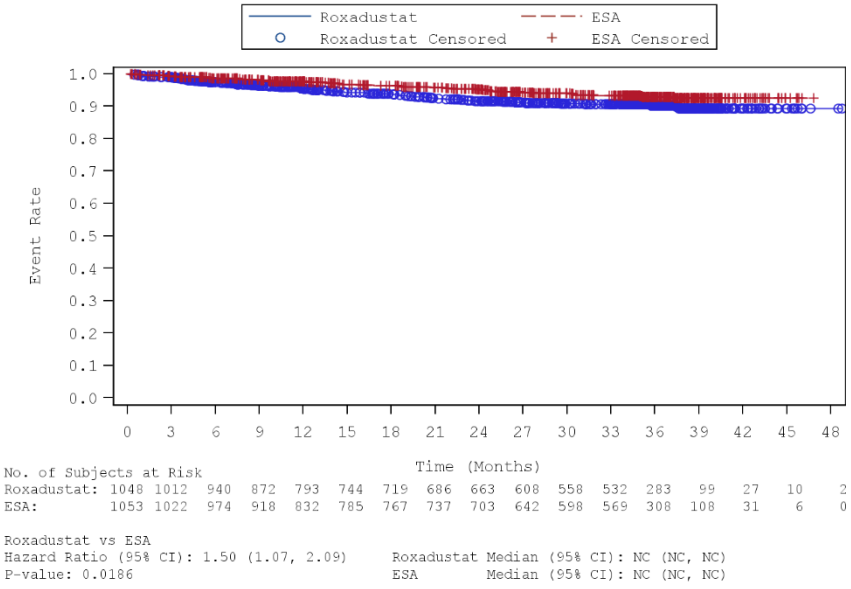


Abbildung Anhang 4G-817: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

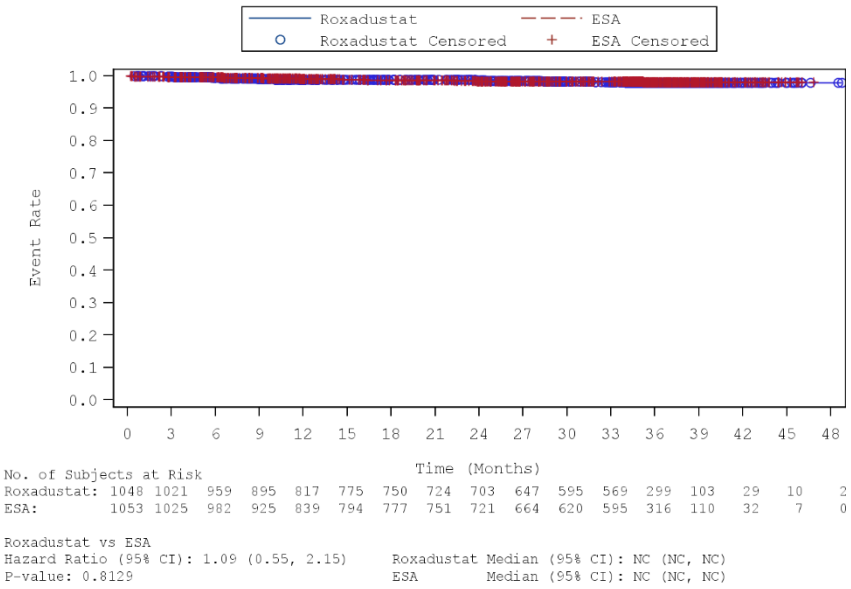


Abbildung Anhang 4G-818: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

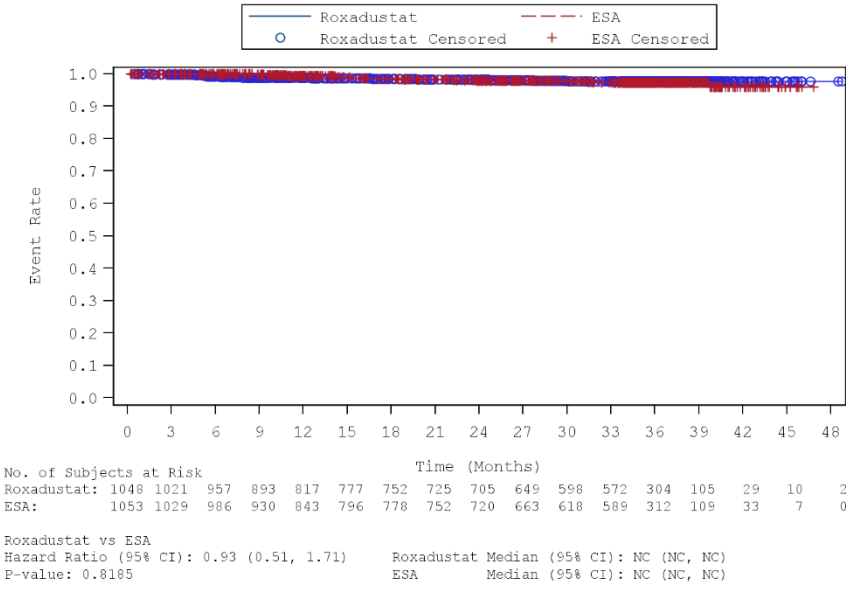


Abbildung Anhang 4G-819: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

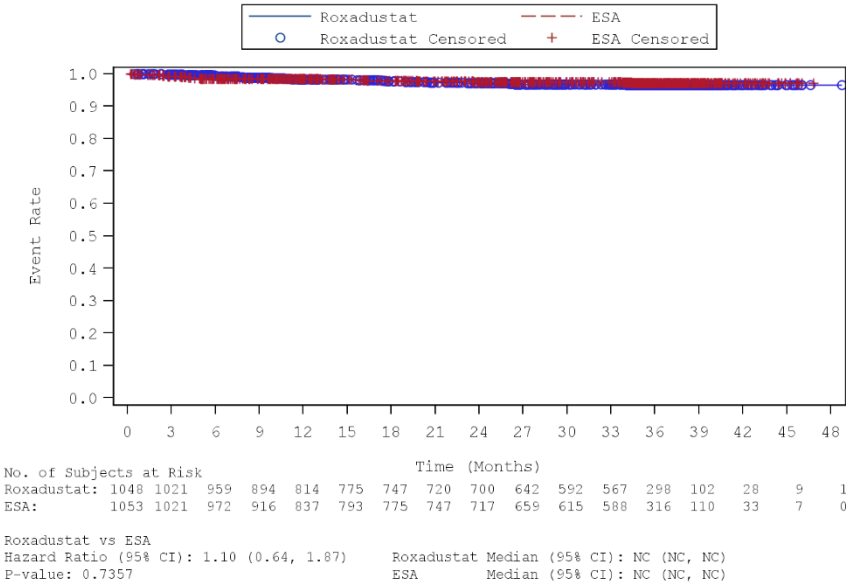


Abbildung Anhang 4G-820: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Dialysebedingte Komplikation“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

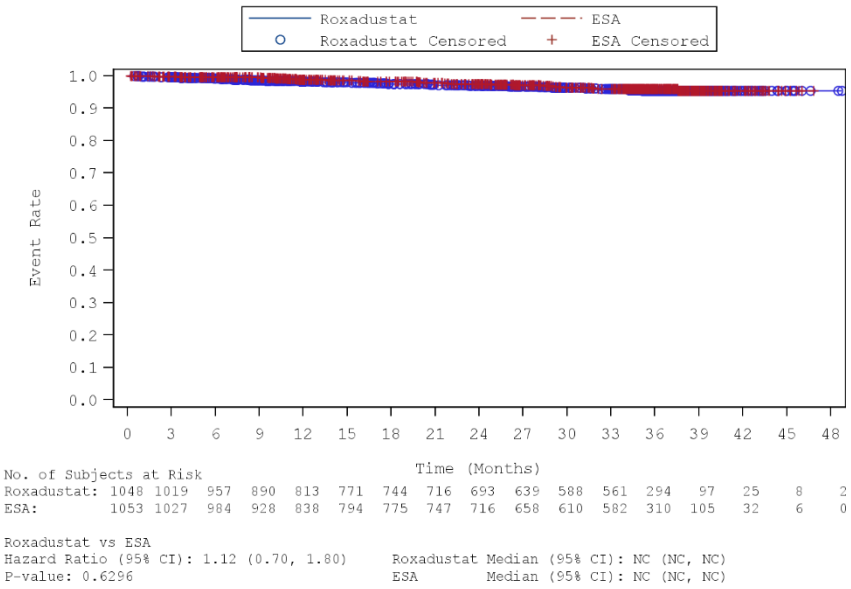


Abbildung Anhang 4G-821: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

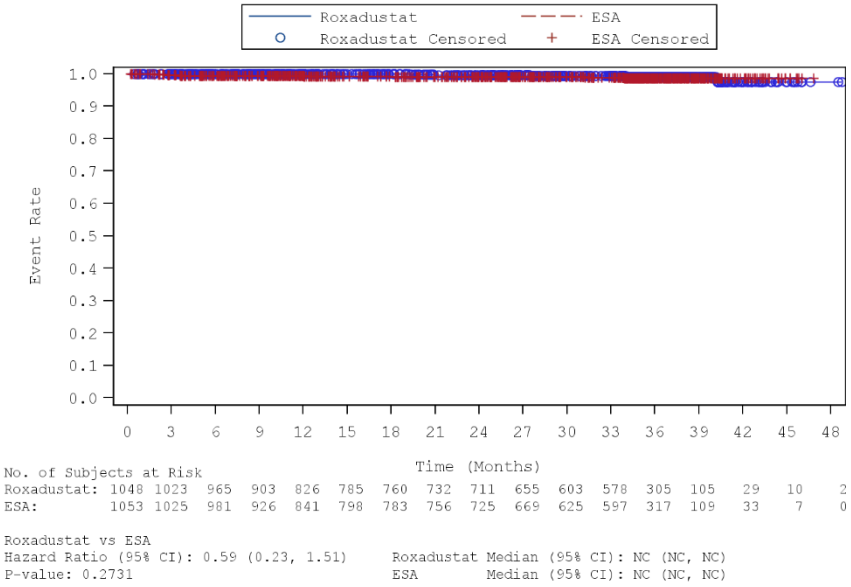


Abbildung Anhang 4G-822: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Fraktur des Fußes“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

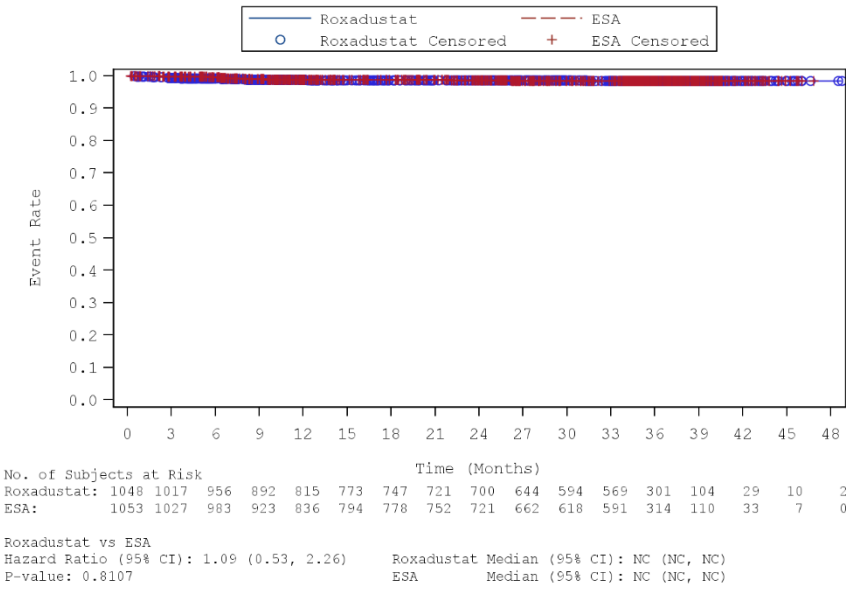


Abbildung Anhang 4G-823: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

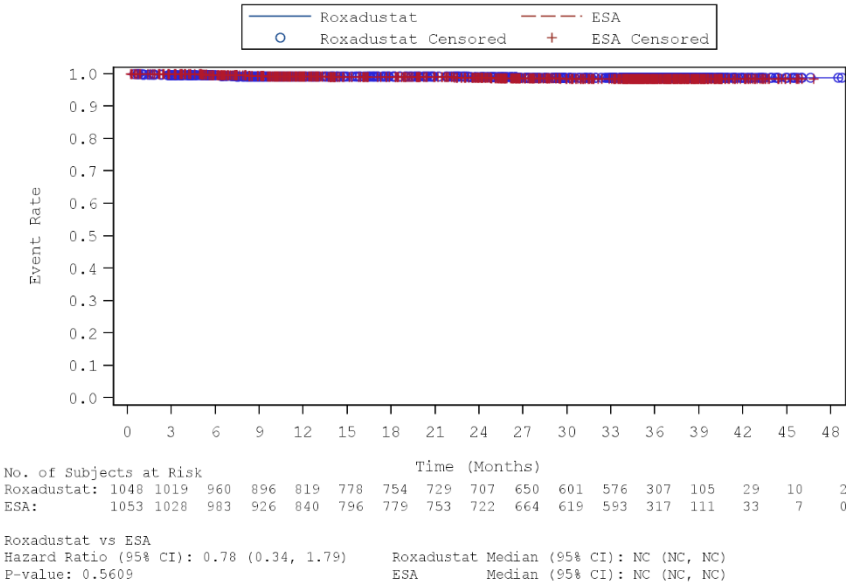


Abbildung Anhang 4G-824: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Risswunde“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

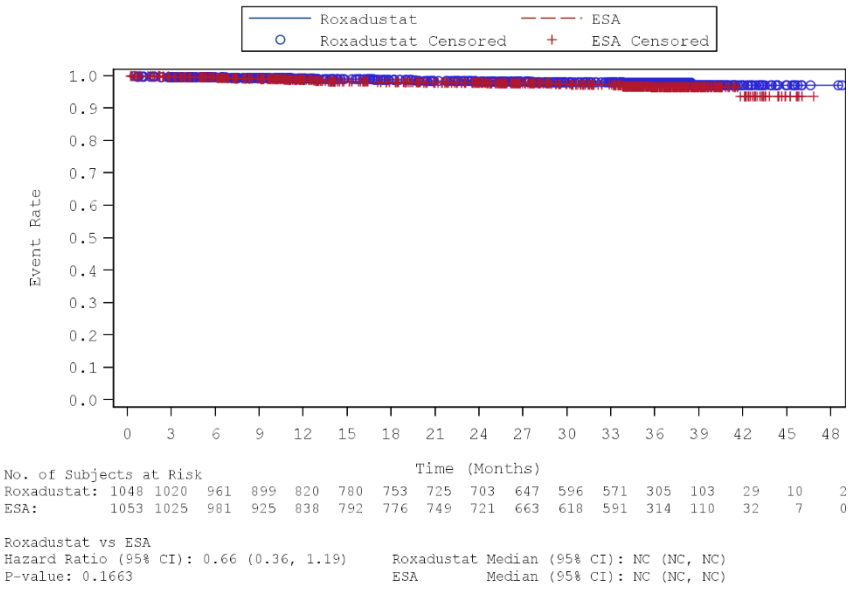


Abbildung Anhang 4G-825: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

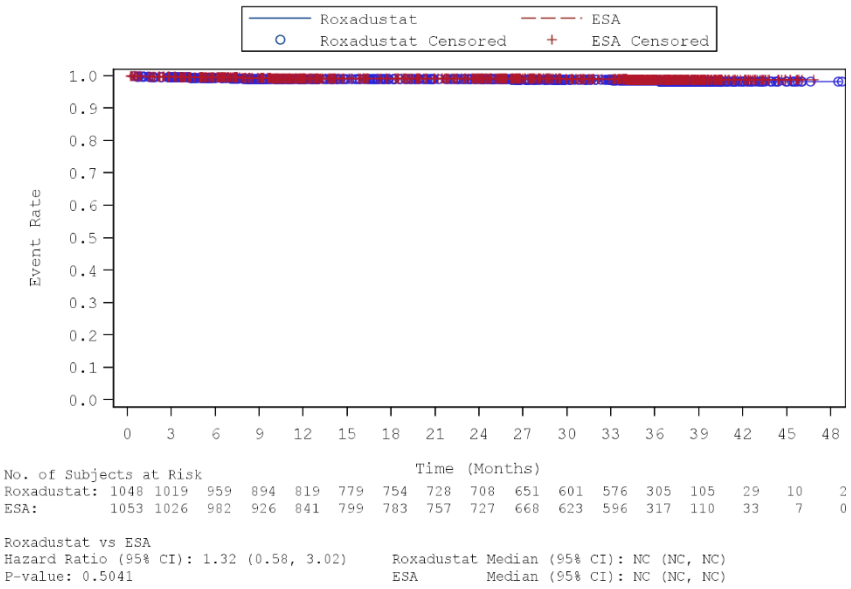


Abbildung Anhang 4G-826: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypertonie bei einem Eingriff“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

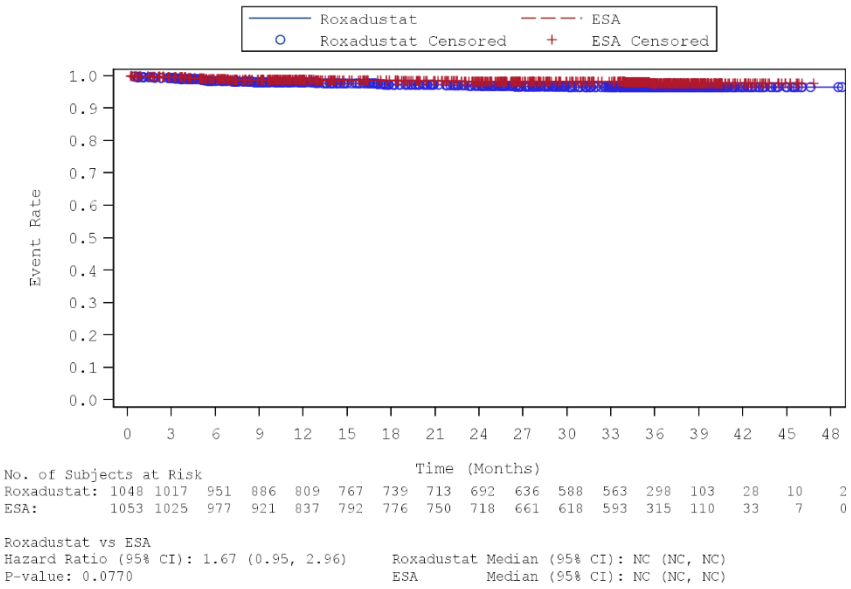


Abbildung Anhang 4G-827: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

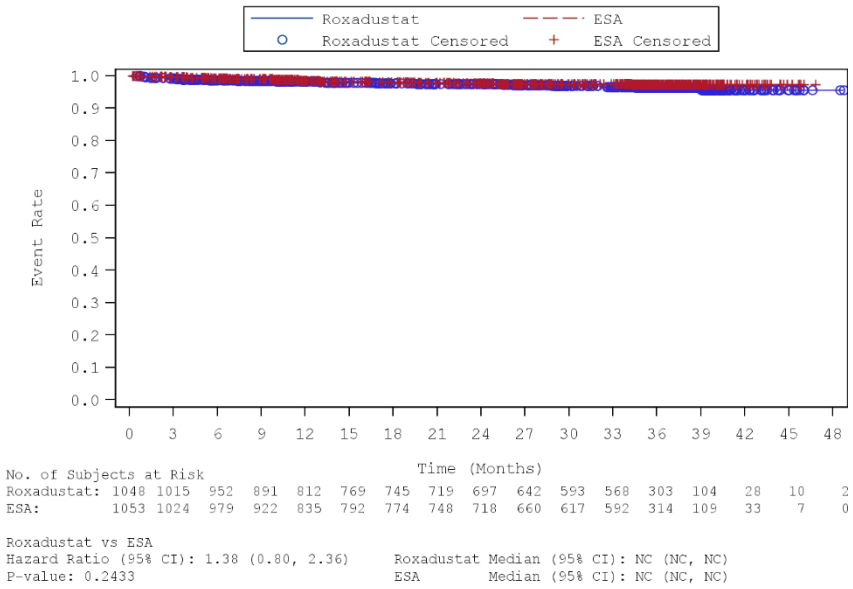


Abbildung Anhang 4G-828: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

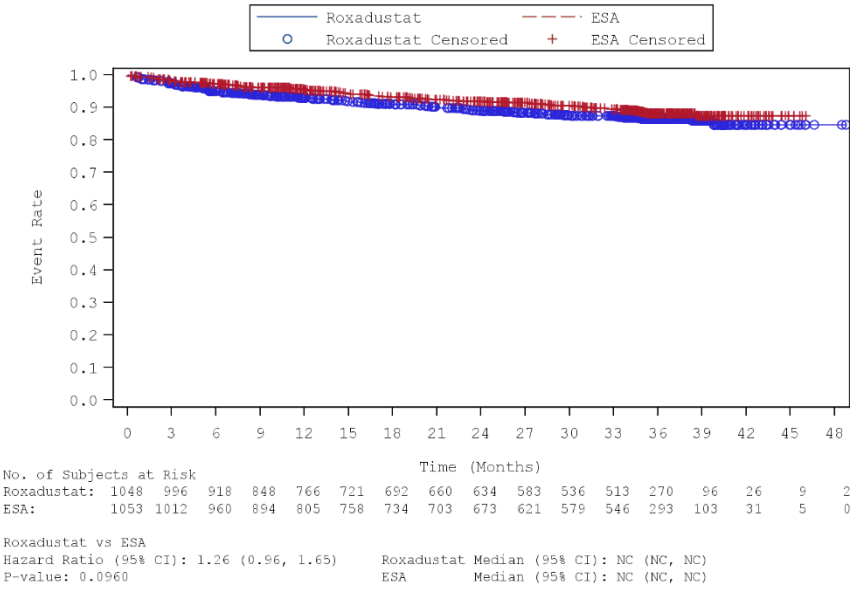


Abbildung Anhang 4G-829: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

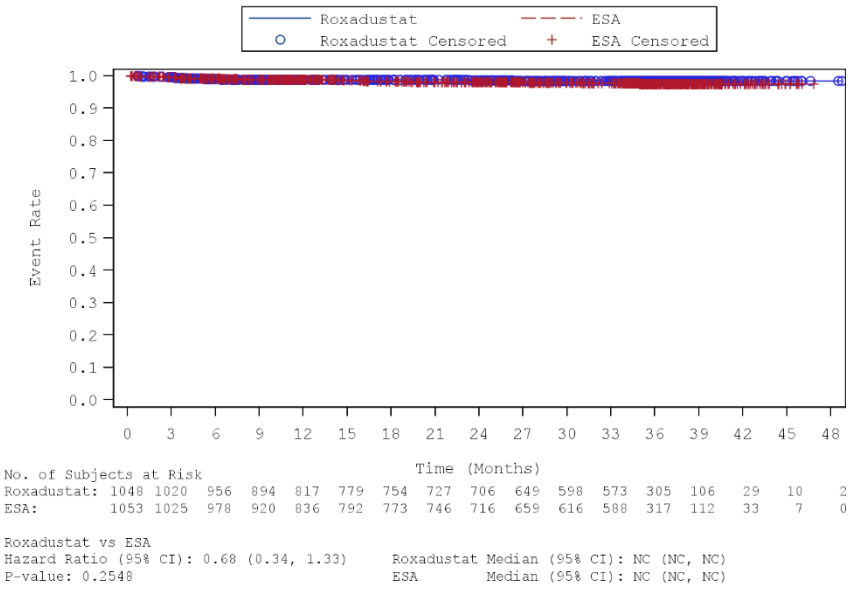


Abbildung Anhang 4G-830: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

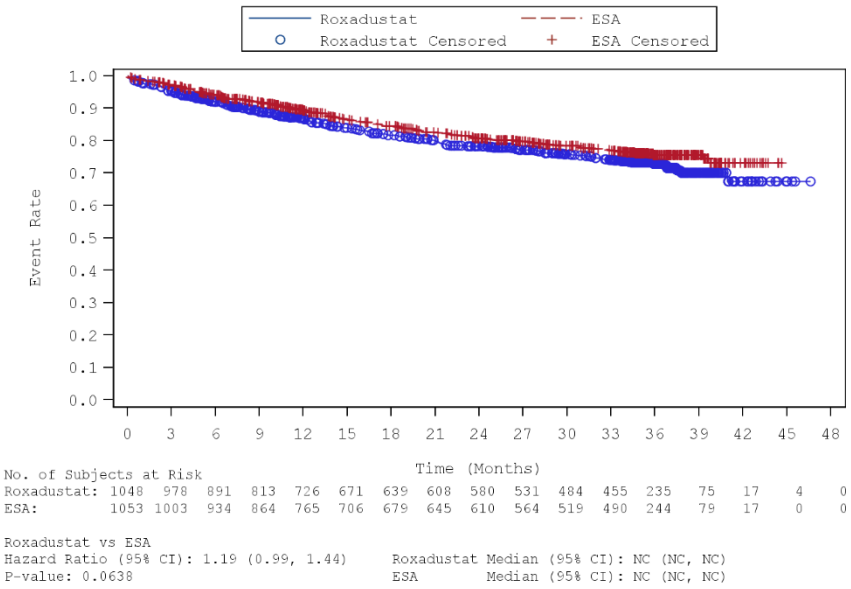


Abbildung Anhang 4G-831: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

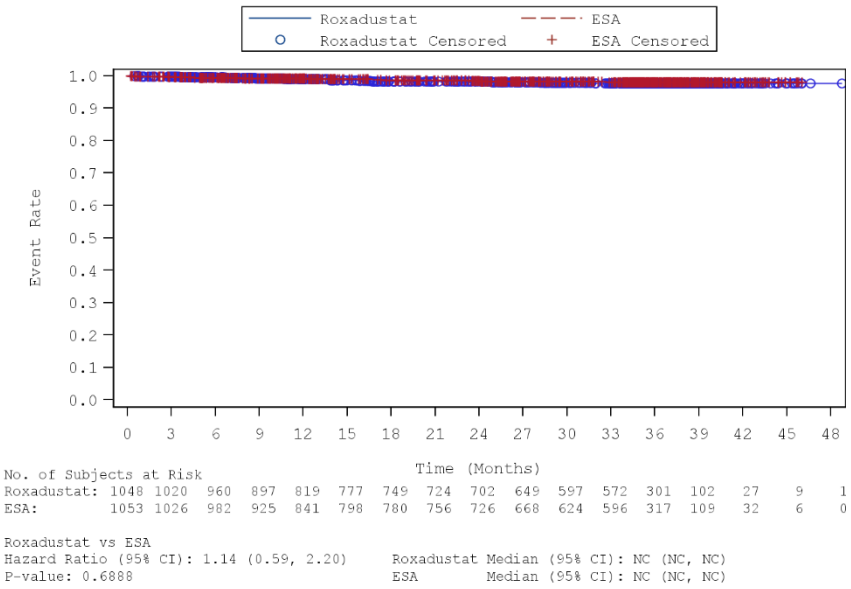


Abbildung Anhang 4G-832: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

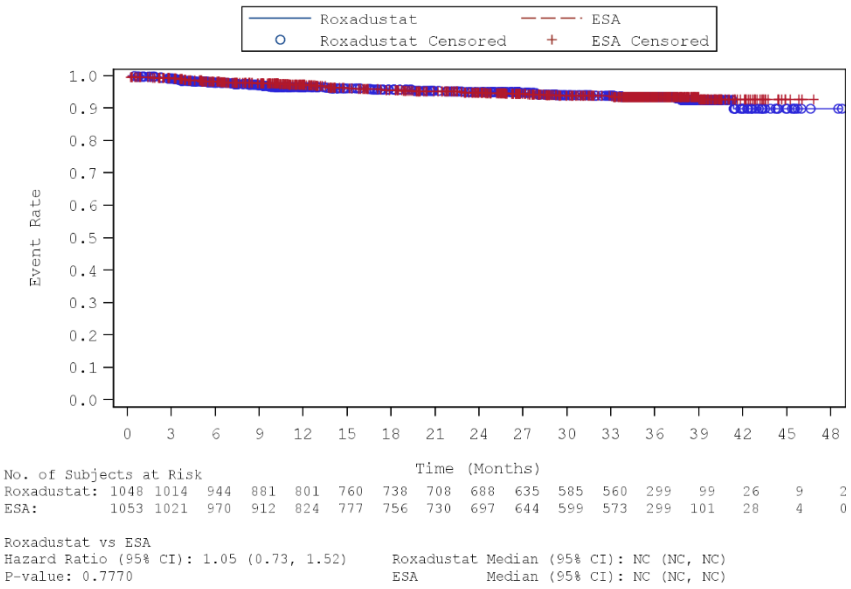


Abbildung Anhang 4G-833: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

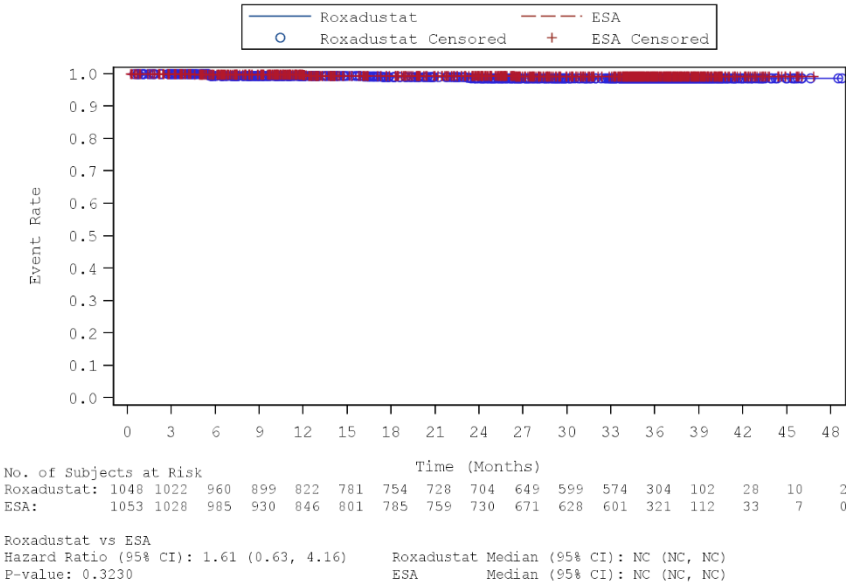


Abbildung Anhang 4G-834: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

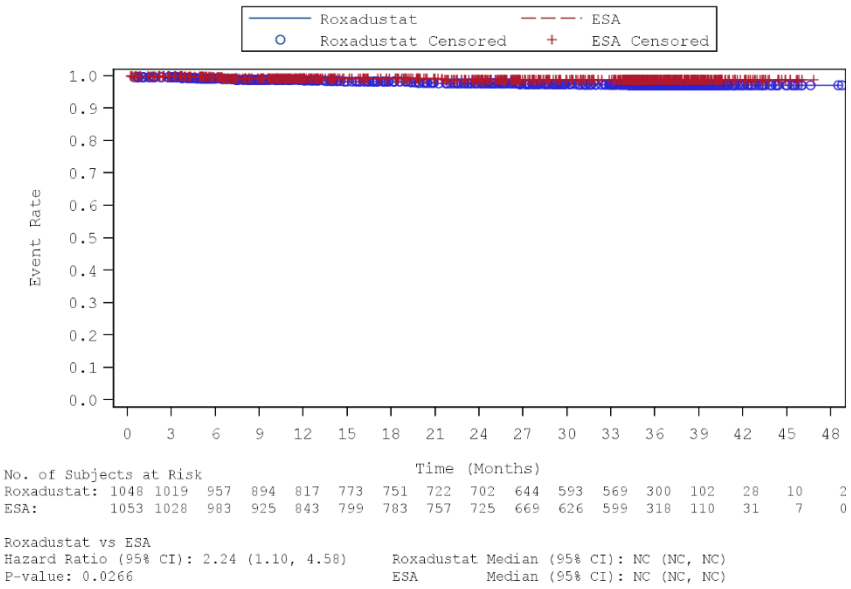


Abbildung Anhang 4G-835: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

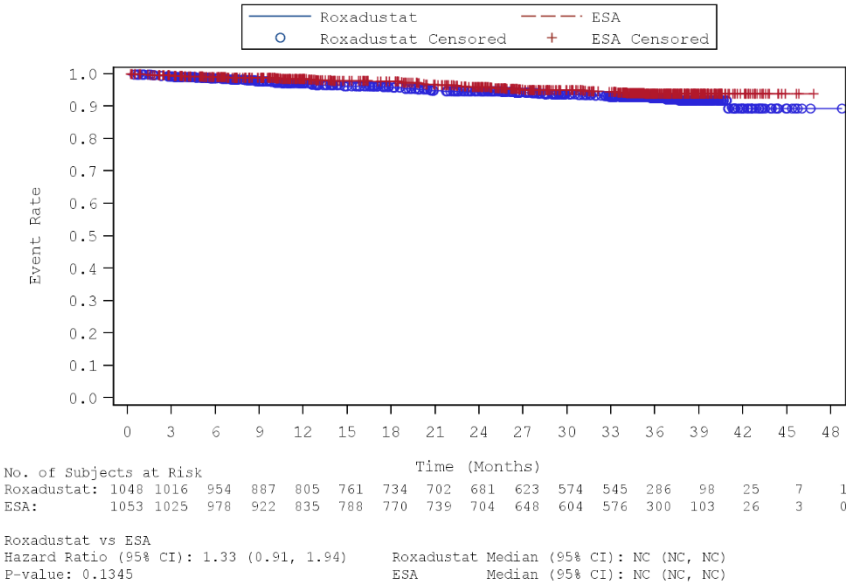


Abbildung Anhang 4G-836: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

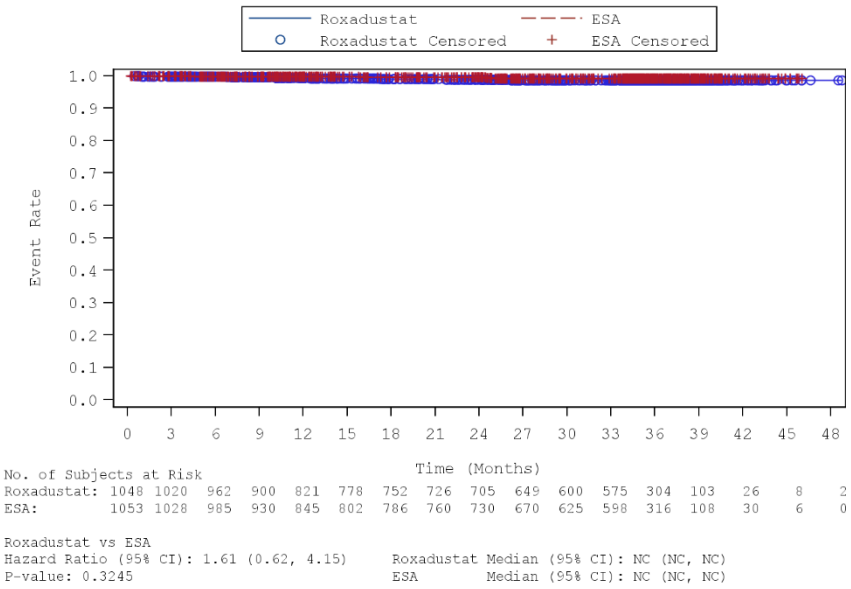


Abbildung Anhang 4G-837: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

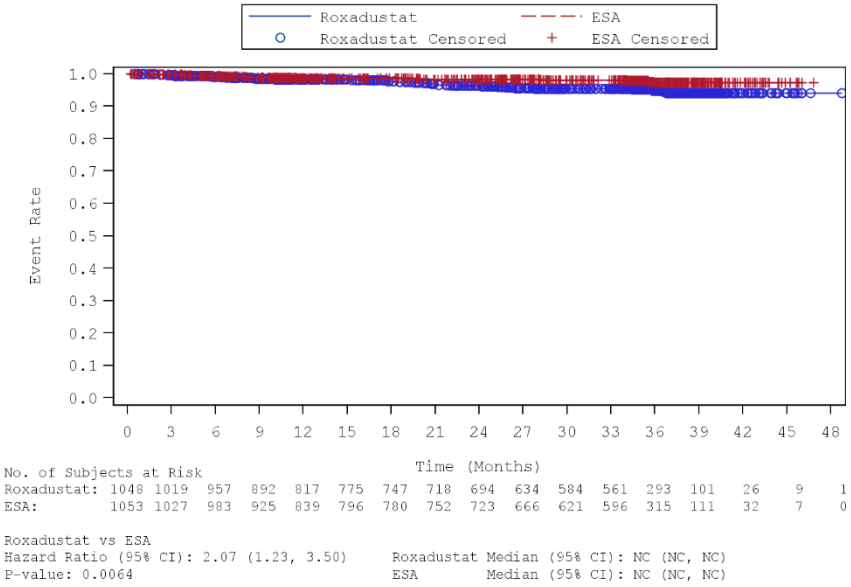


Abbildung Anhang 4G-838: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

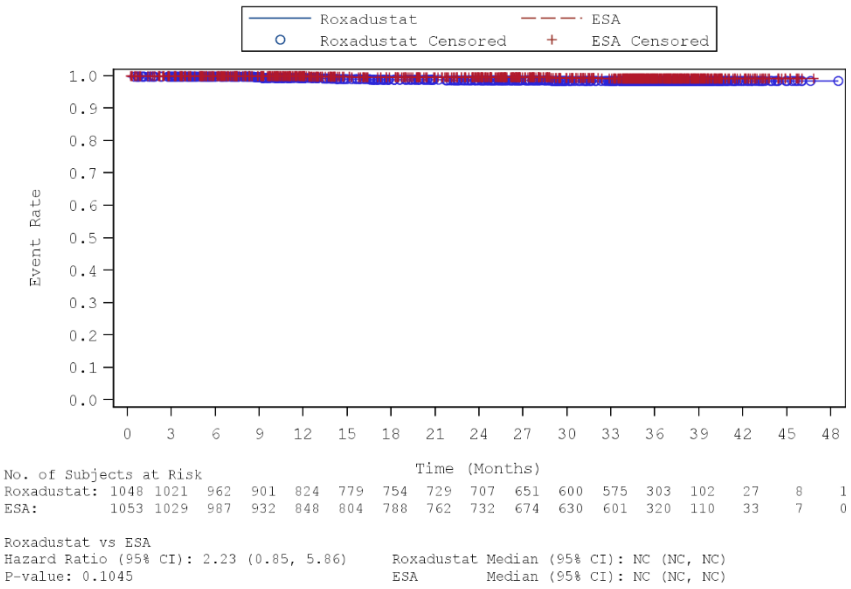


Abbildung Anhang 4G-839: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

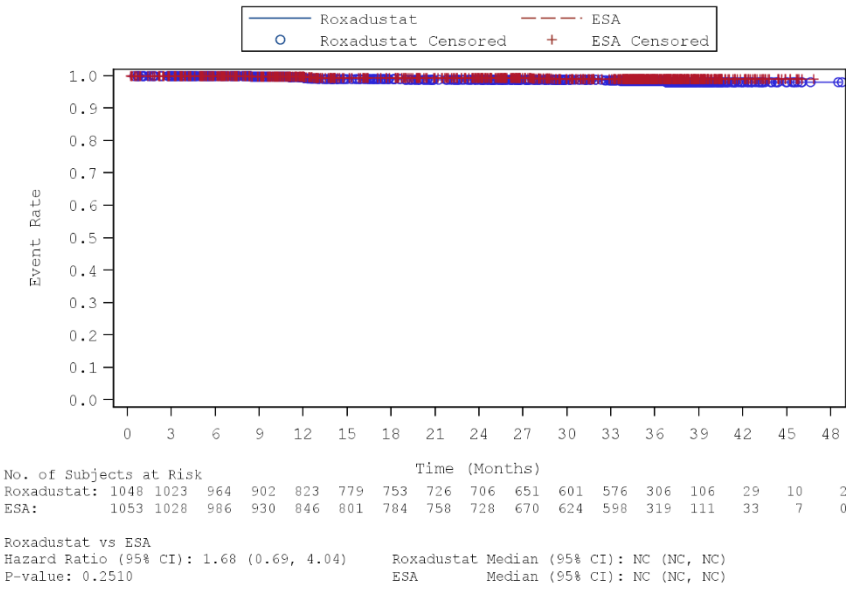


Abbildung Anhang 4G-840: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

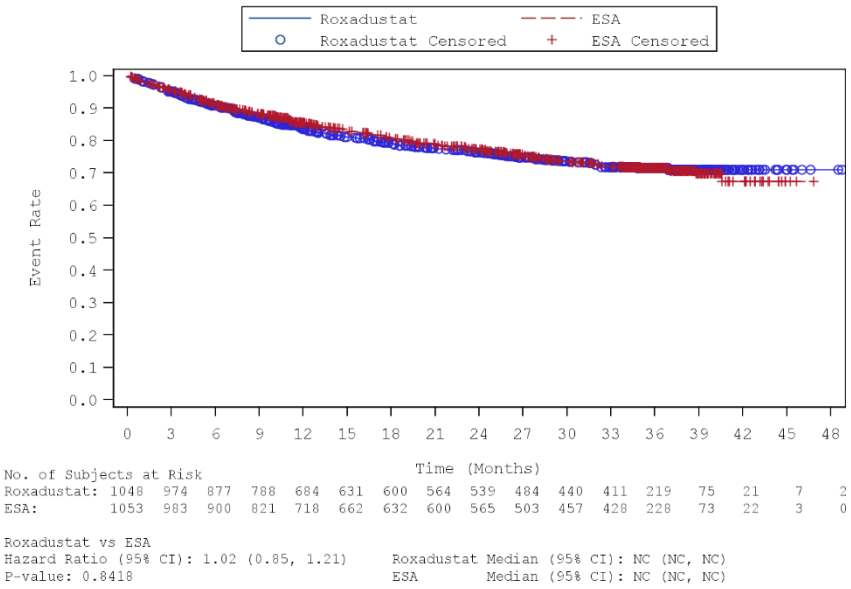


Abbildung Anhang 4G-841: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

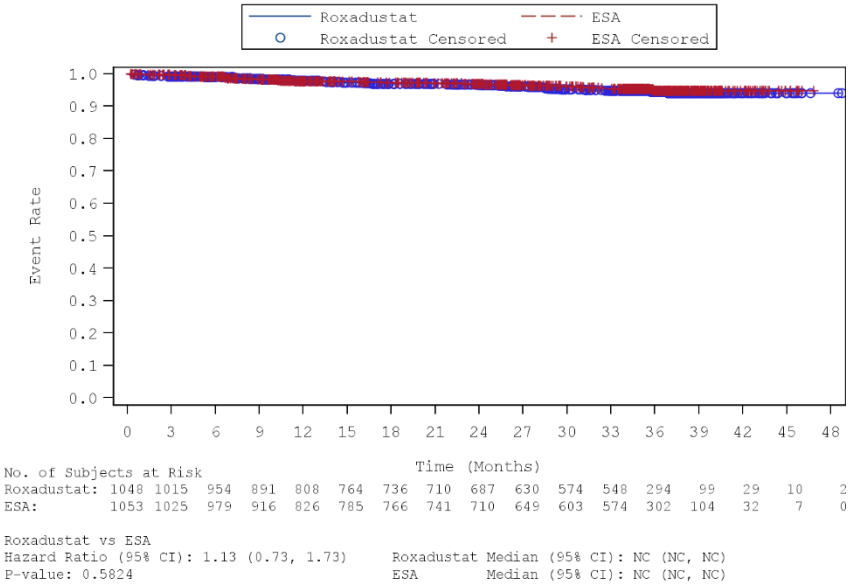


Abbildung Anhang 4G-842: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

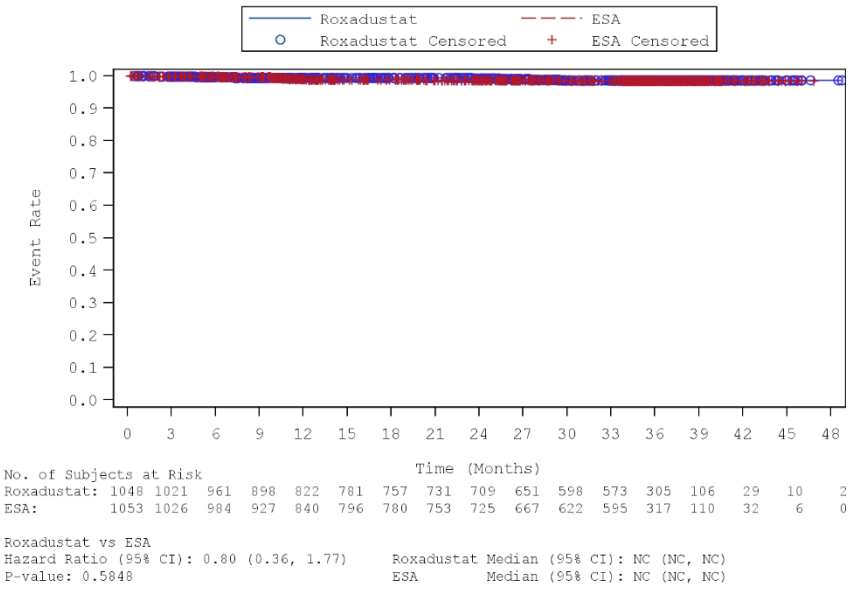


Abbildung Anhang 4G-843: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthritis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

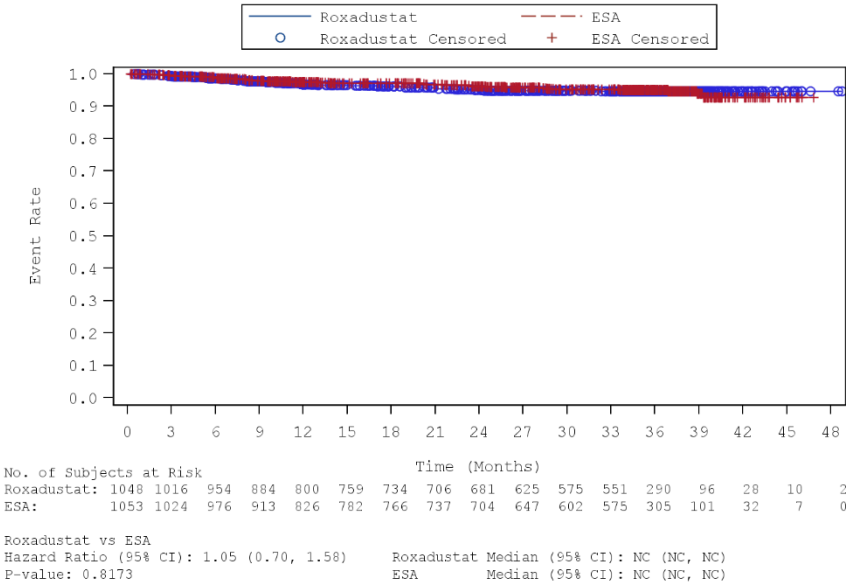


Abbildung Anhang 4G-844: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

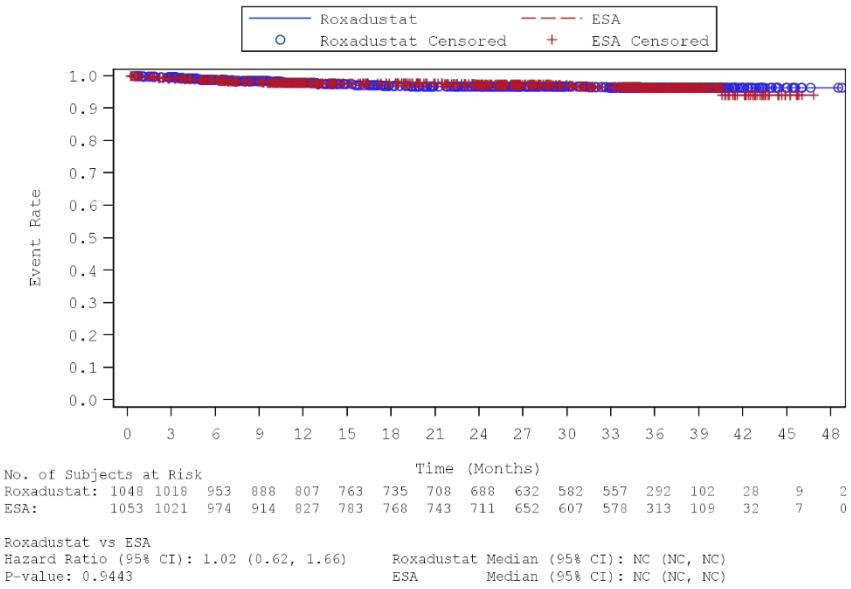


Abbildung Anhang 4G-845: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

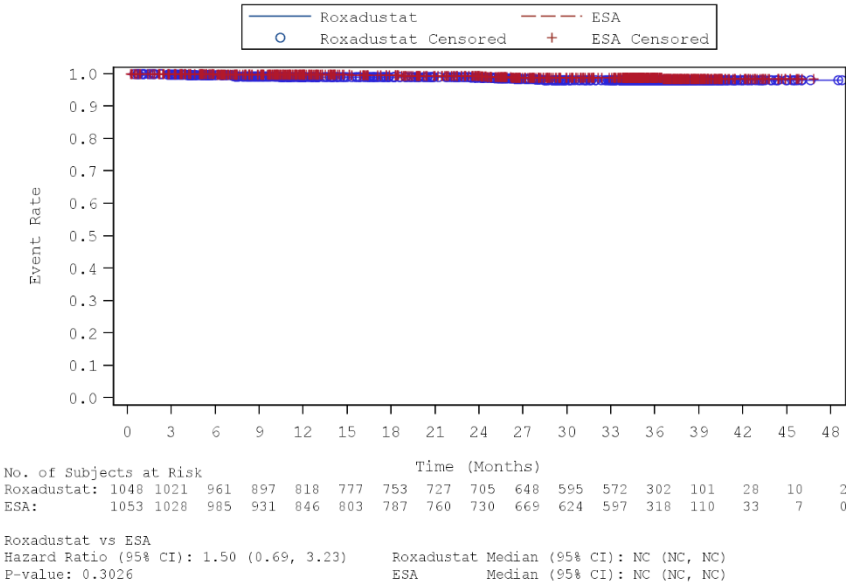


Abbildung Anhang 4G-846: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskuläre Schwäche“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

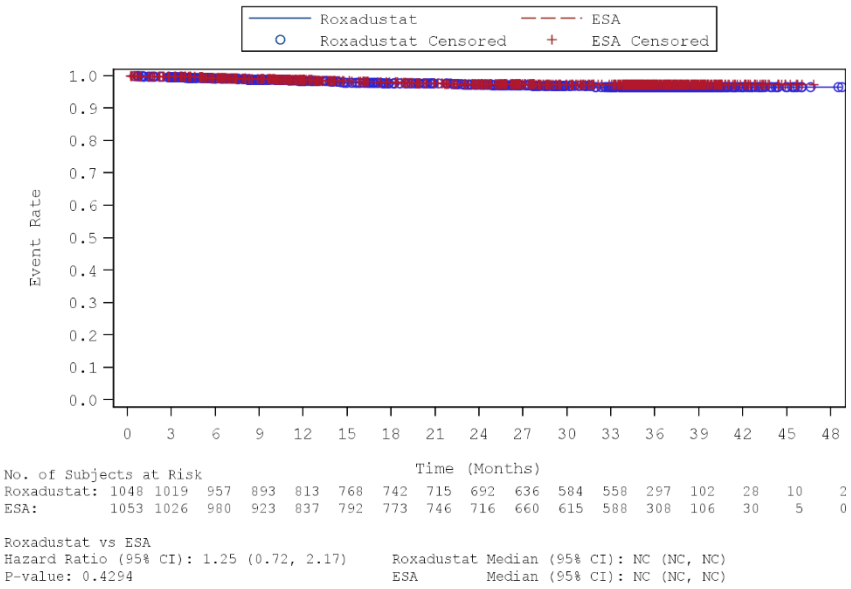


Abbildung Anhang 4G-847: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

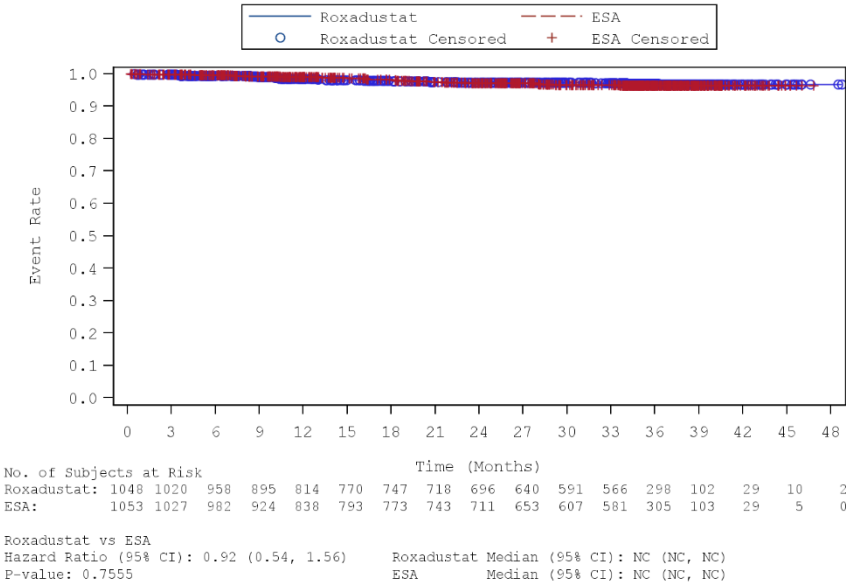


Abbildung Anhang 4G-848: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

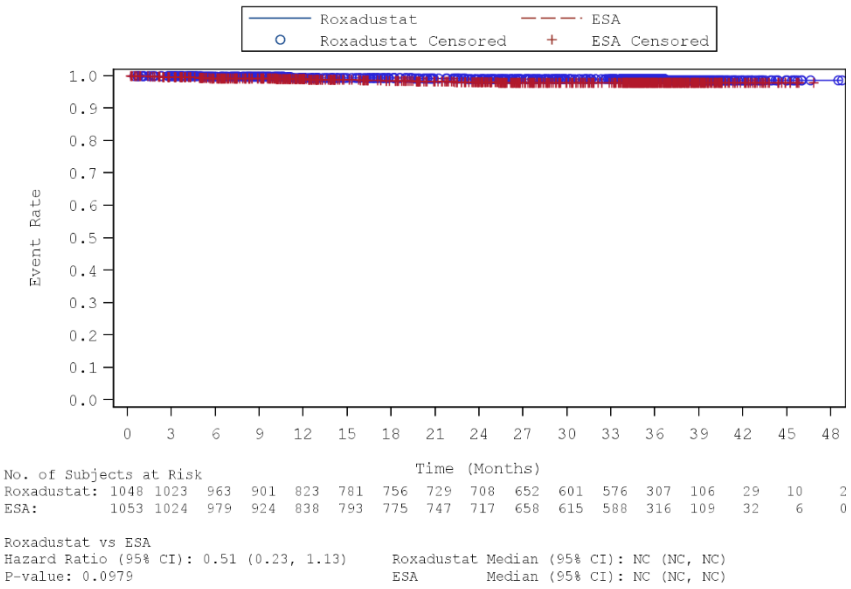


Abbildung Anhang 4G-849: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

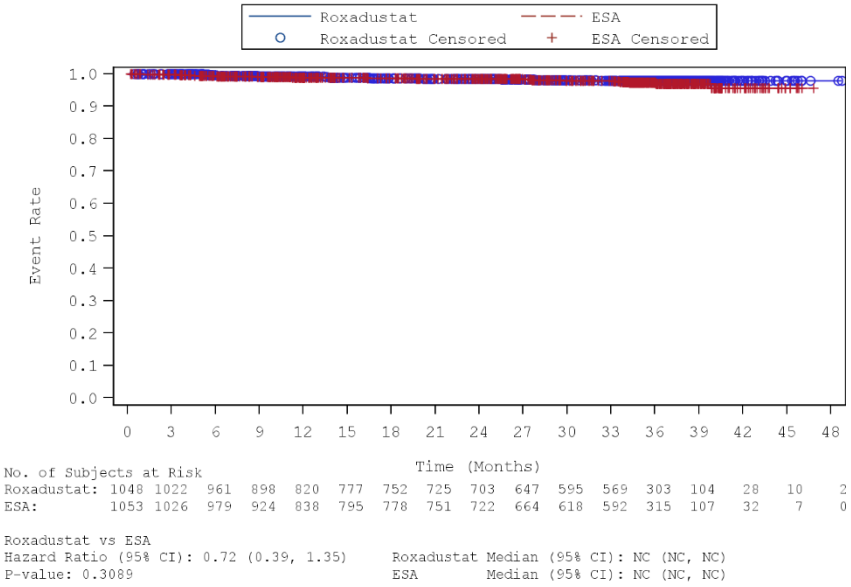


Abbildung Anhang 4G-850: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

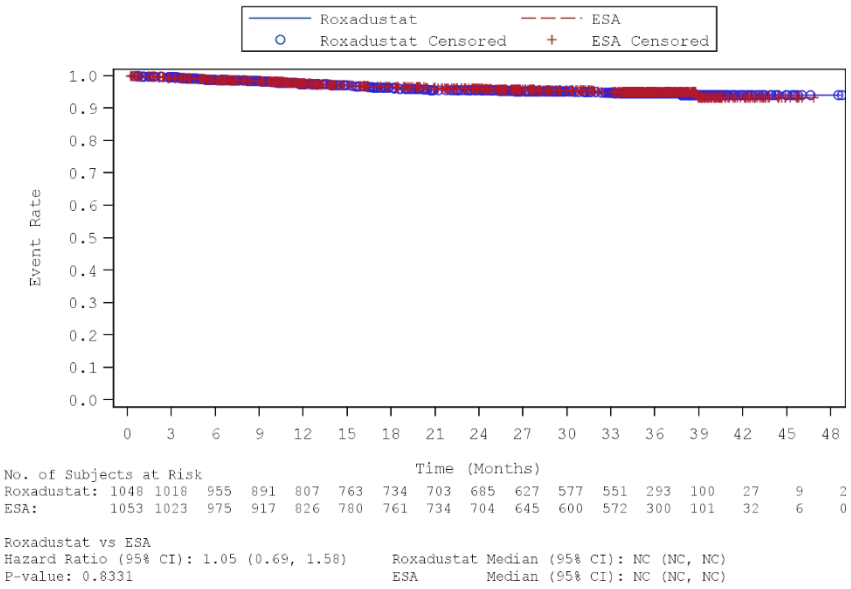


Abbildung Anhang 4G-851: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

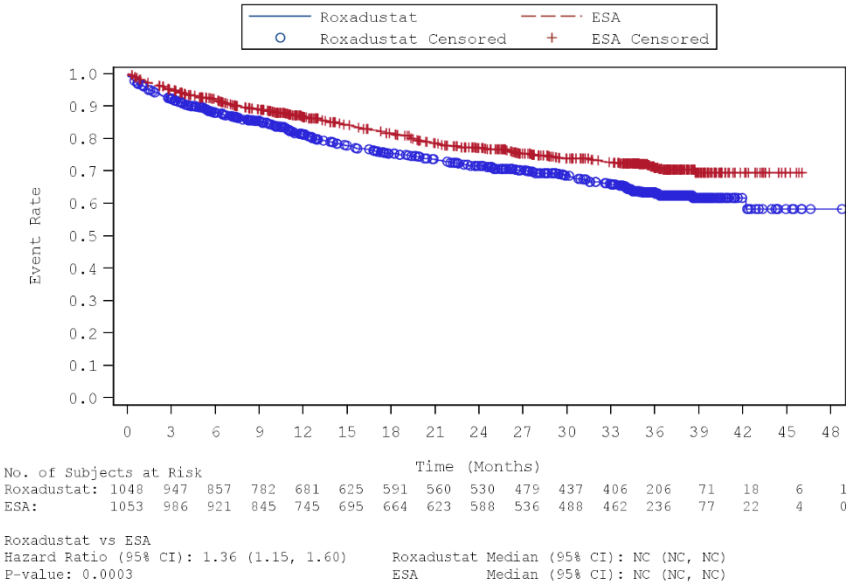


Abbildung Anhang 4G-852: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

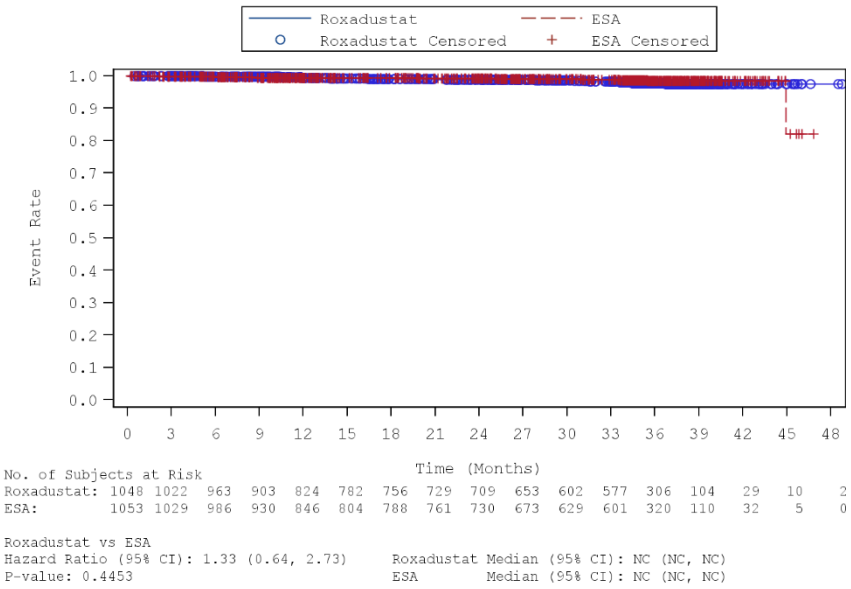


Abbildung Anhang 4G-853: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Apoplektischer Insult“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

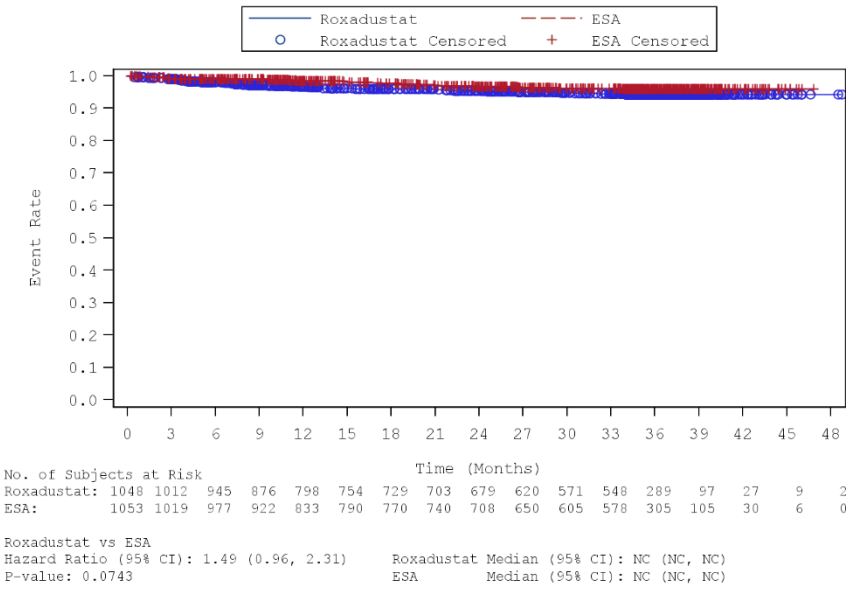


Abbildung Anhang 4G-854: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

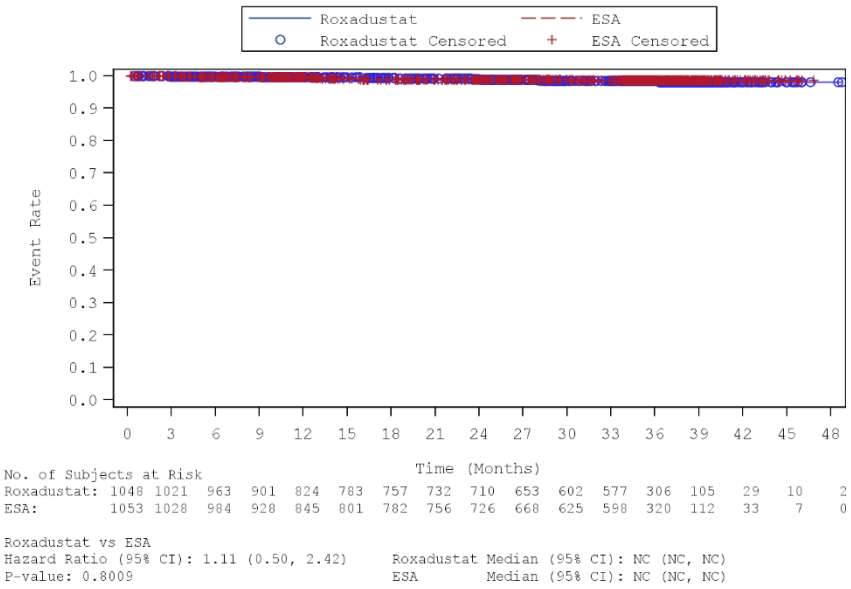


Abbildung Anhang 4G-855: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

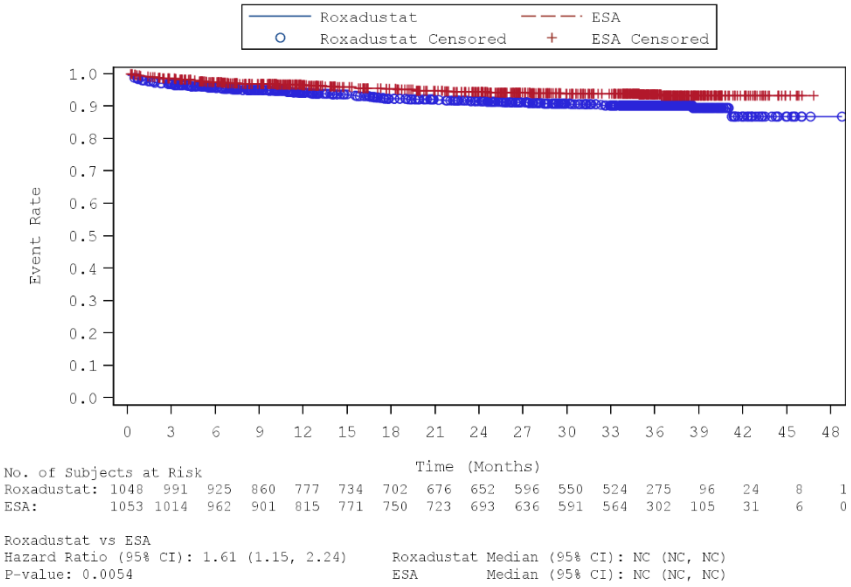


Abbildung Anhang 4G-856: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

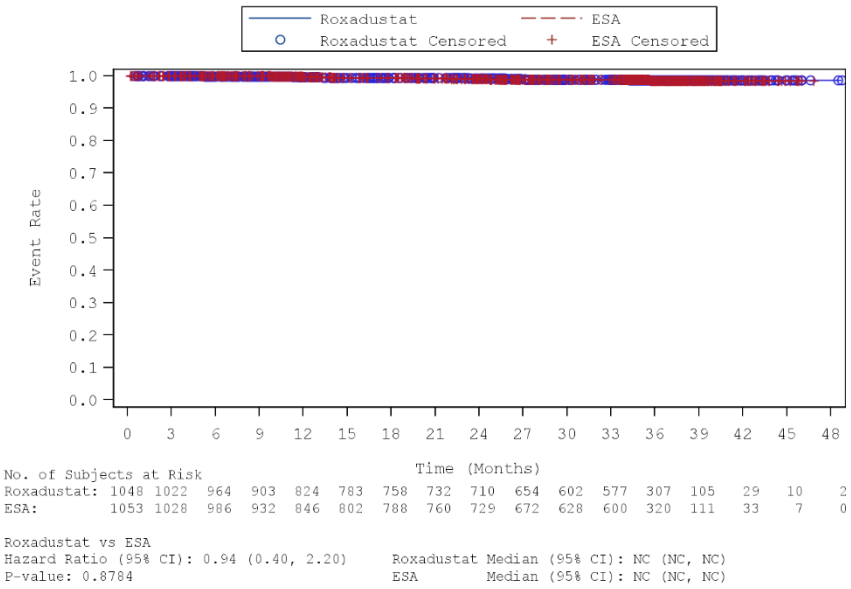


Abbildung Anhang 4G-857: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Ischämischer Schlaganfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

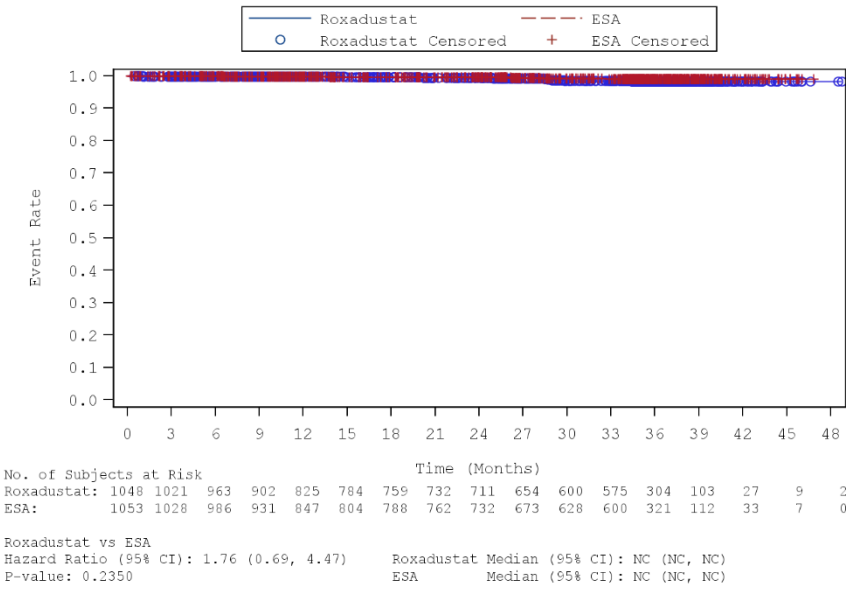


Abbildung Anhang 4G-858: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Metabolische Enzephalopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

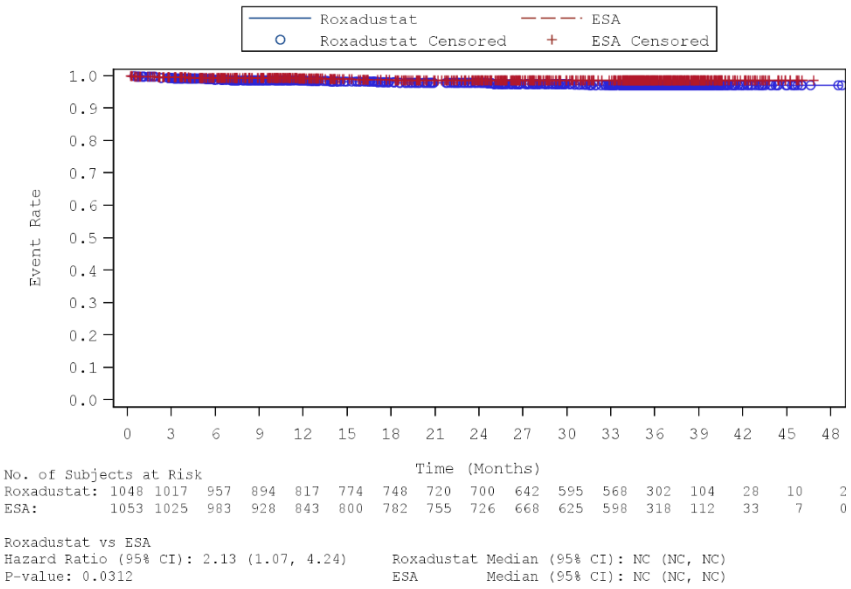


Abbildung Anhang 4G-859: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

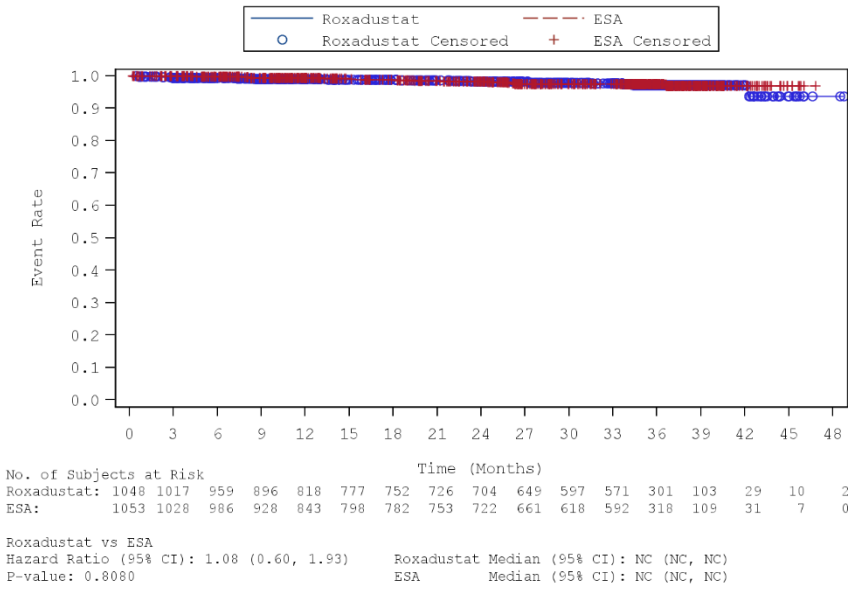


Abbildung Anhang 4G-860: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

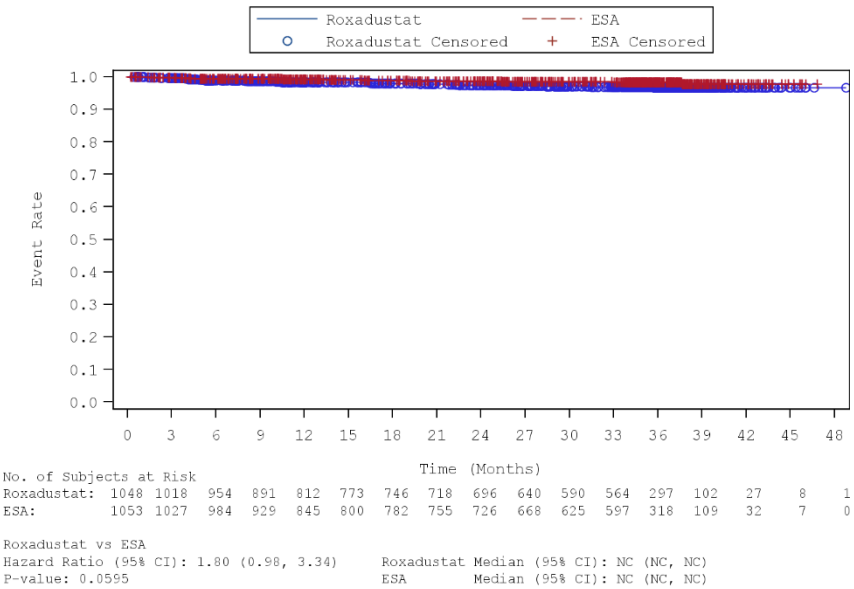


Abbildung Anhang 4G-861: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

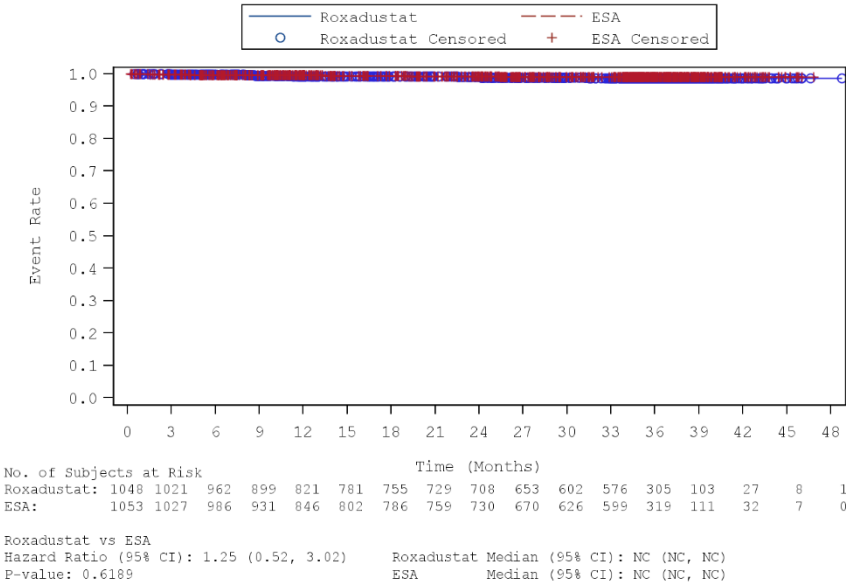


Abbildung Anhang 4G-862: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Funktionsstörung eines Medizinprodukts“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

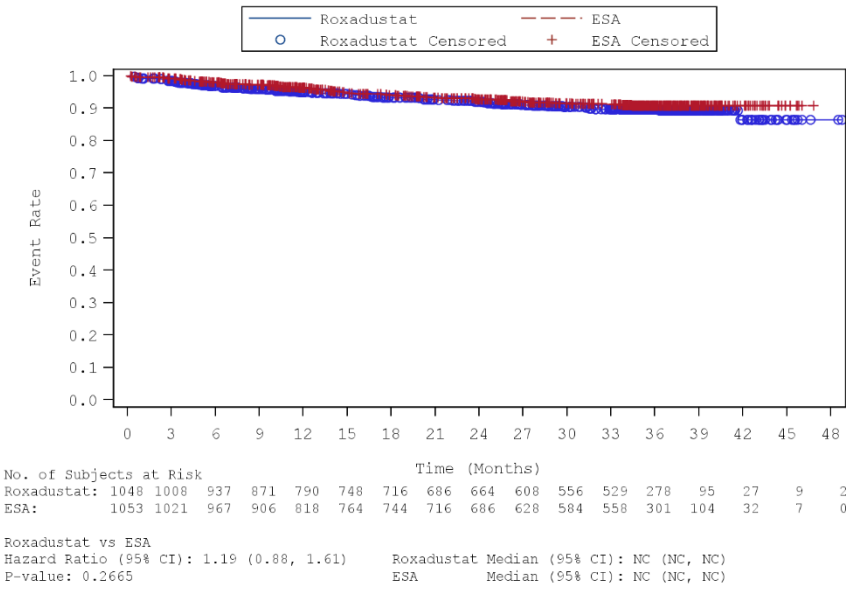


Abbildung Anhang 4G-863: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

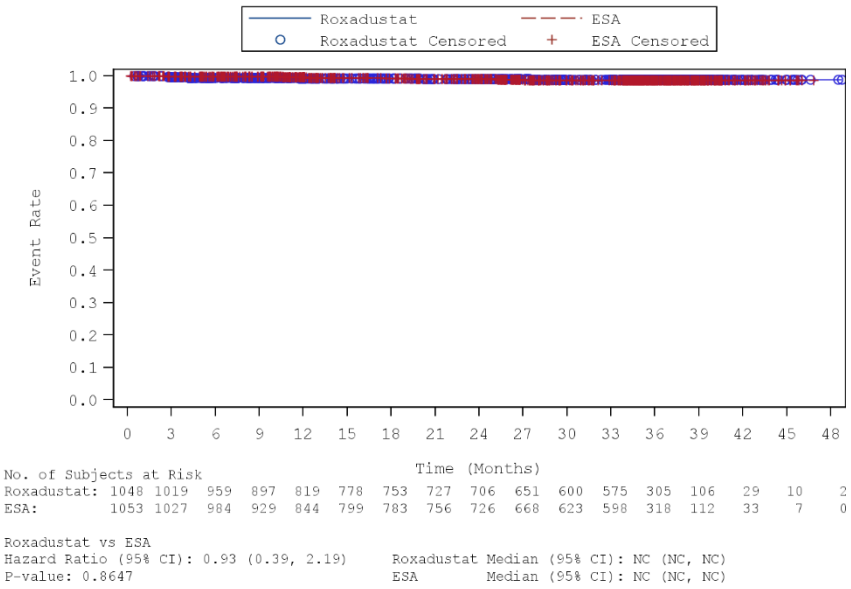


Abbildung Anhang 4G-864: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

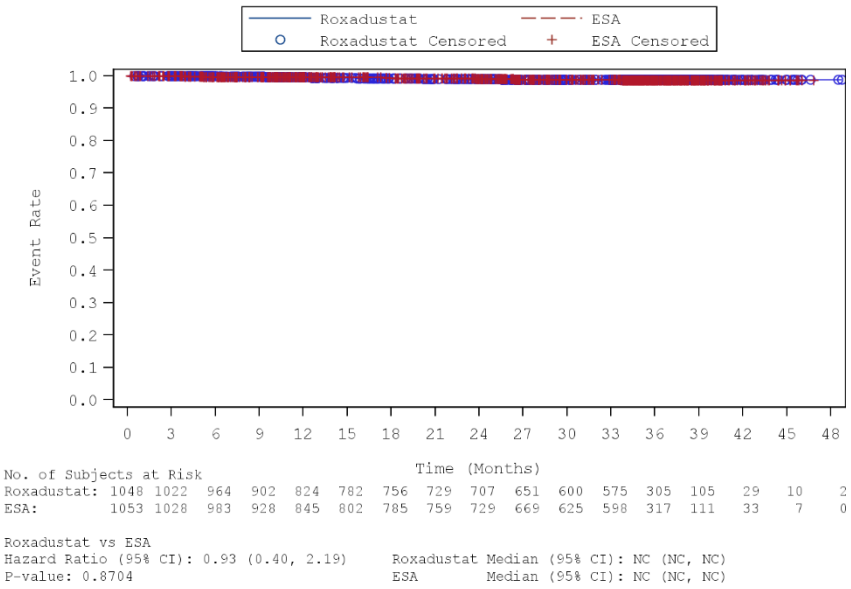


Abbildung Anhang 4G-865: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

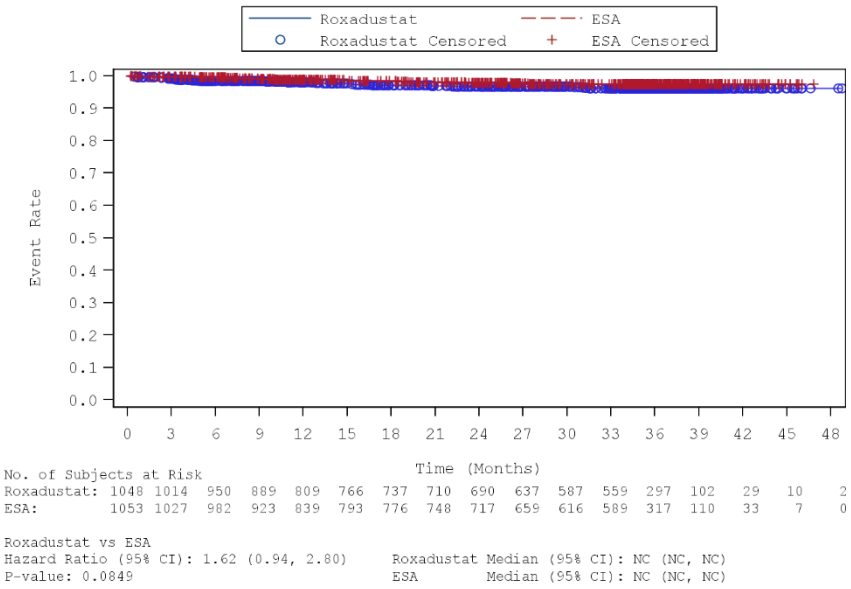


Abbildung Anhang 4G-866: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

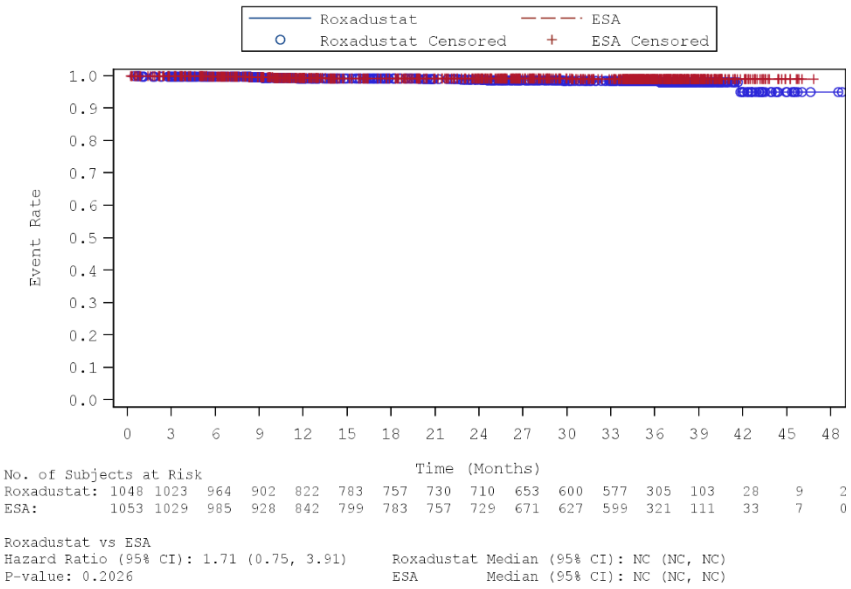


Abbildung Anhang 4G-867: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Gemütszustand verändert“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

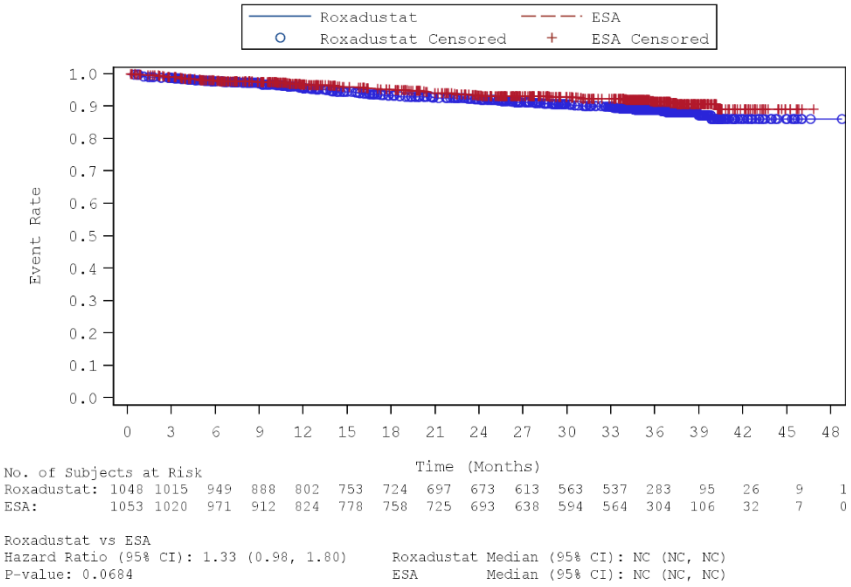


Abbildung Anhang 4G-868: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

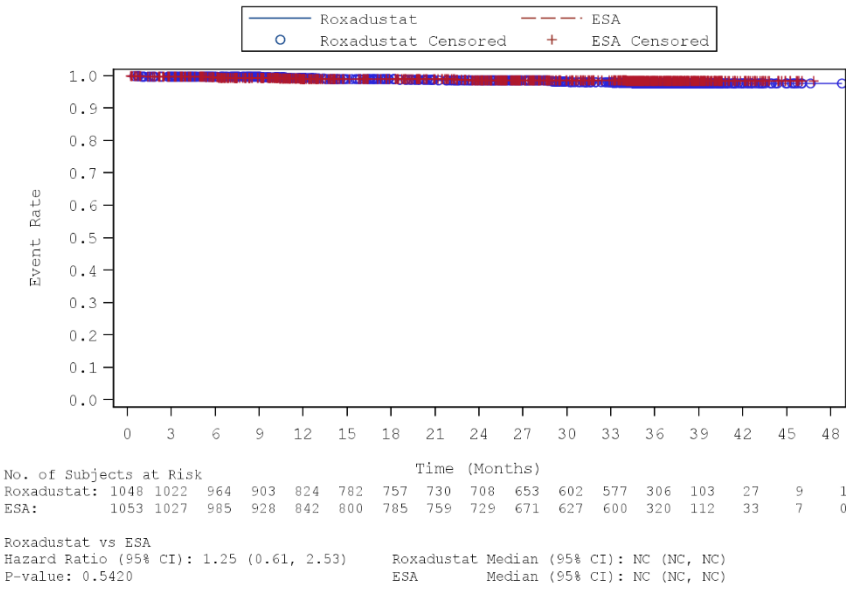


Abbildung Anhang 4G-869: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Azotämie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

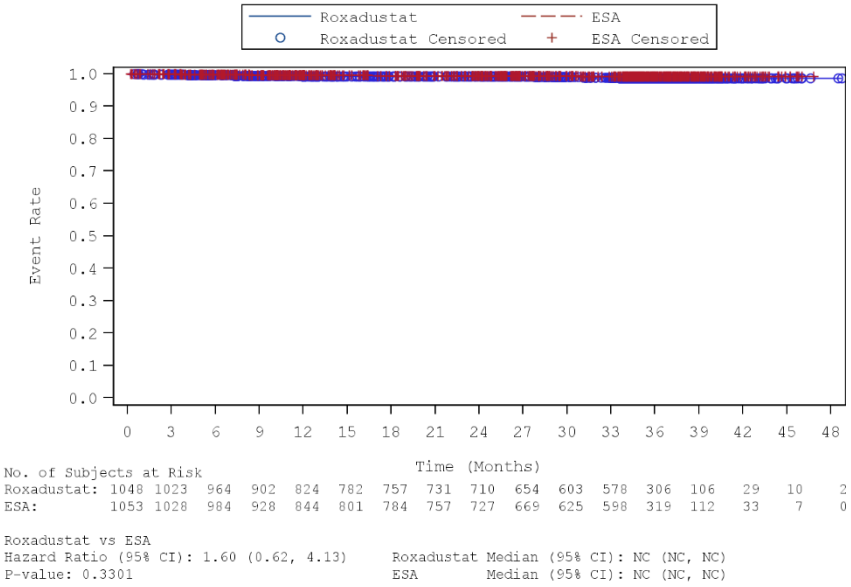


Abbildung Anhang 4G-870: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

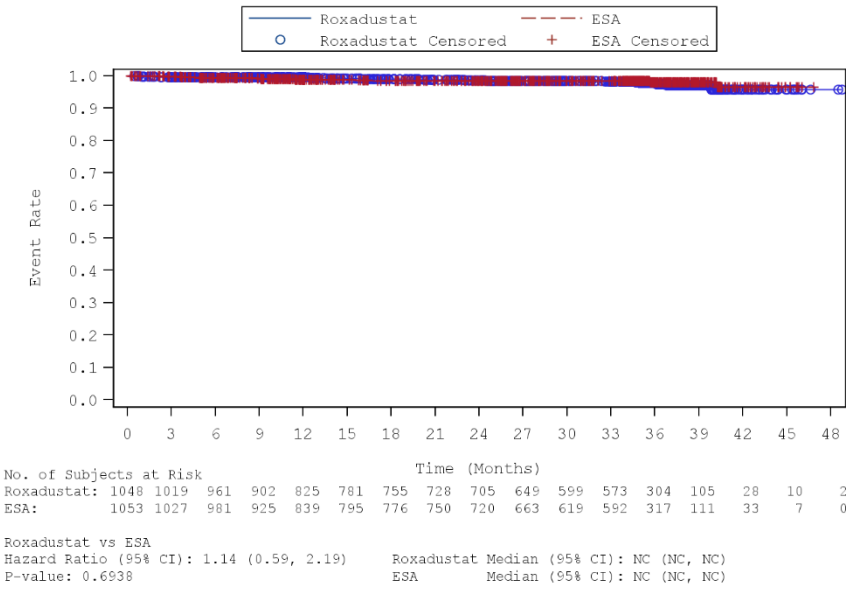


Abbildung Anhang 4G-871: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

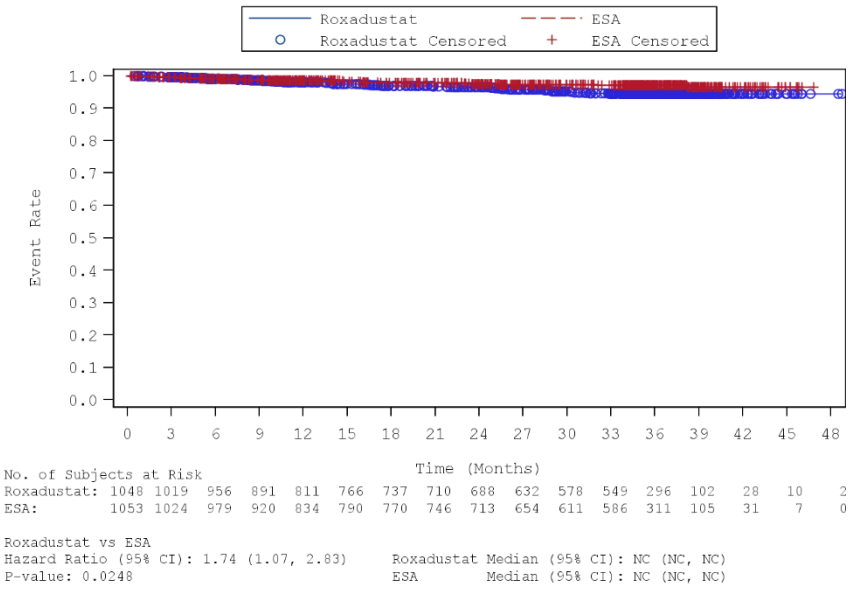


Abbildung Anhang 4G-872: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

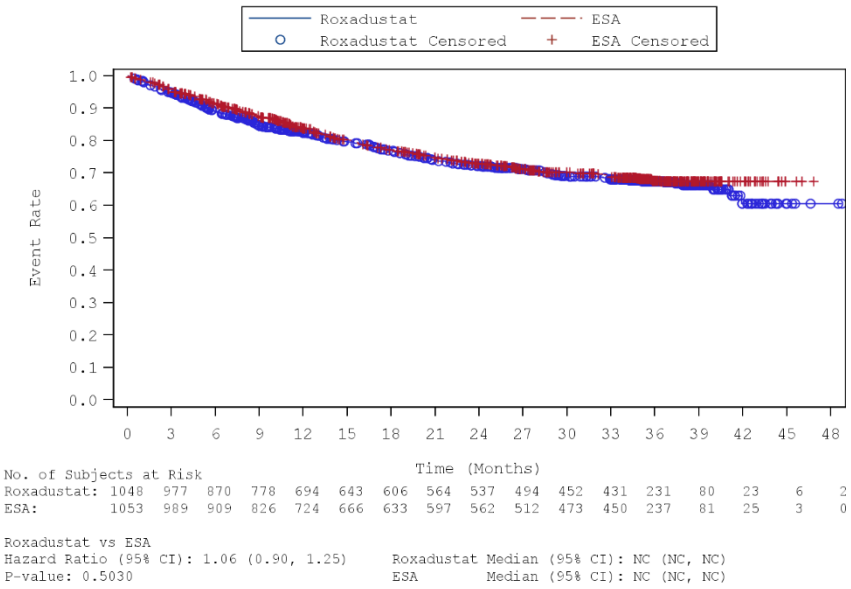


Abbildung Anhang 4G-873: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

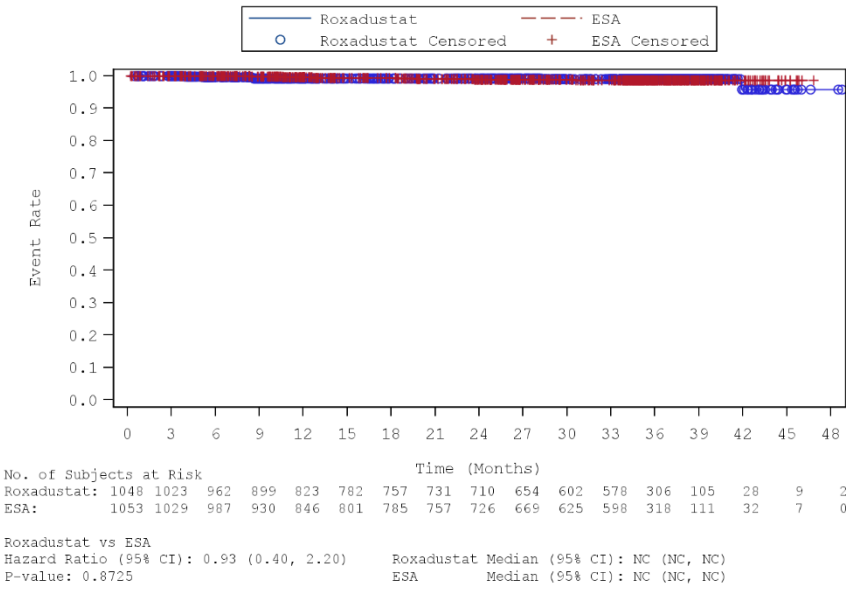


Abbildung Anhang 4G-874: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akutes Lungenödem“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

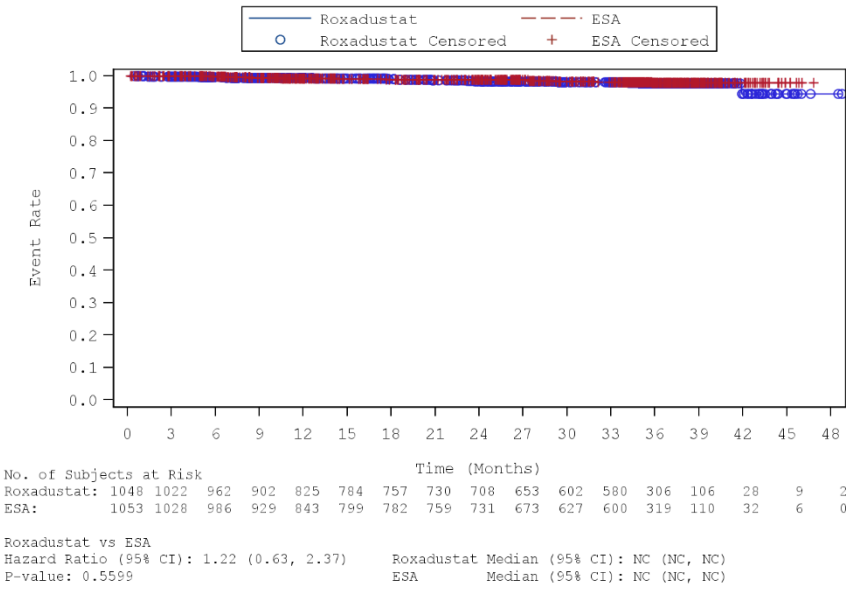


Abbildung Anhang 4G-875: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

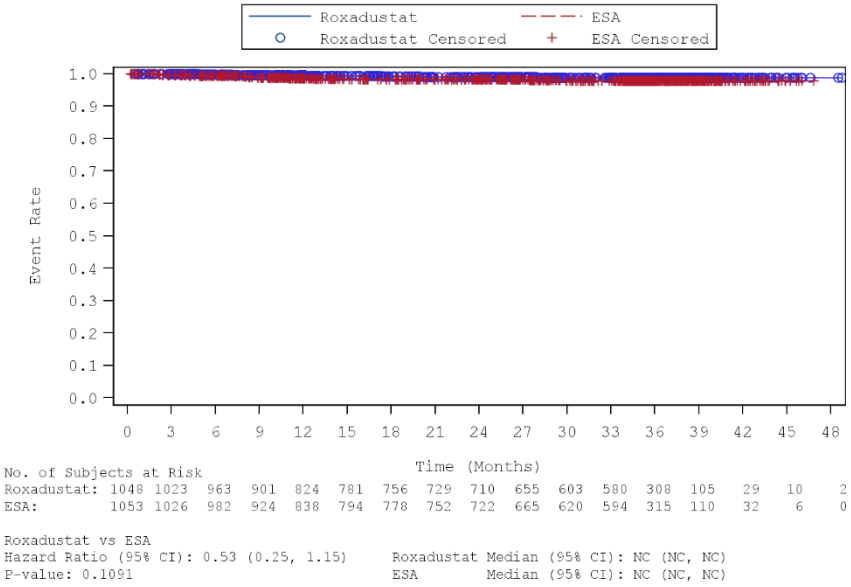


Abbildung Anhang 4G-876: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

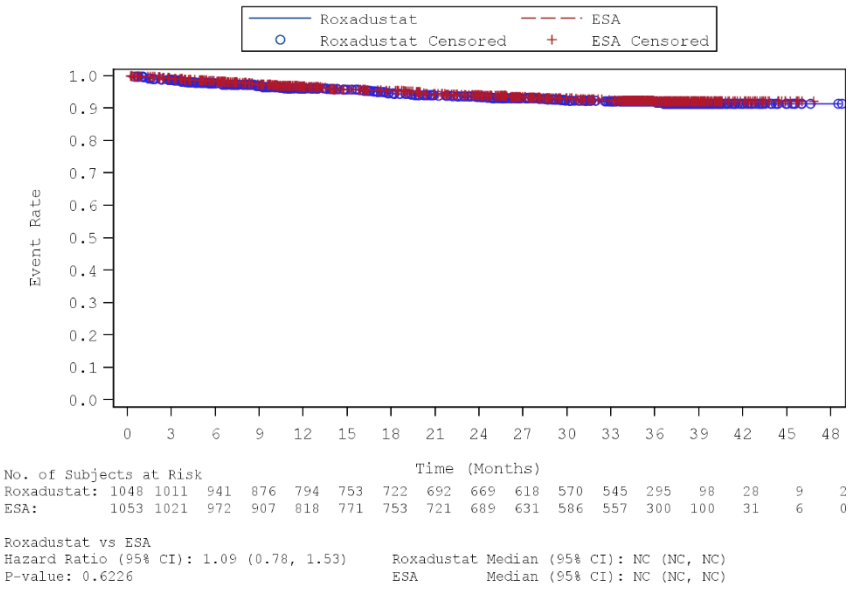


Abbildung Anhang 4G-877: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

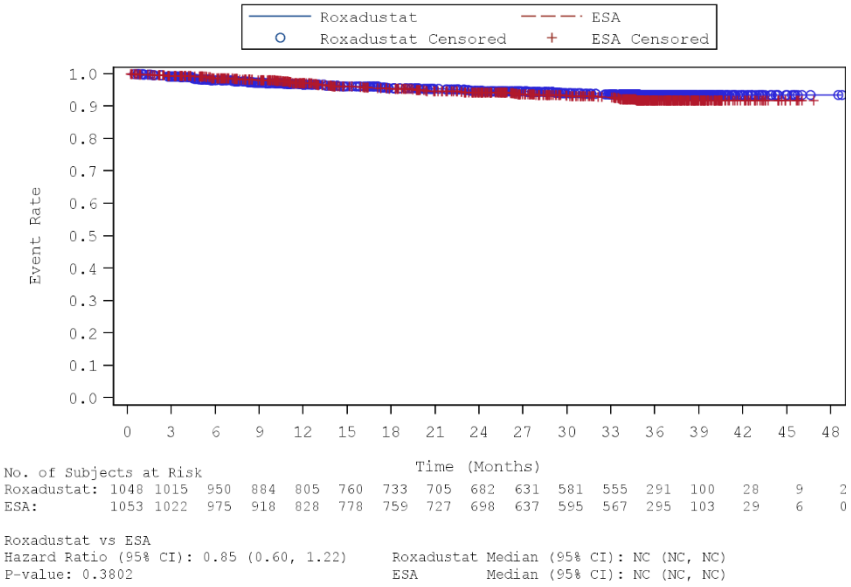


Abbildung Anhang 4G-878: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

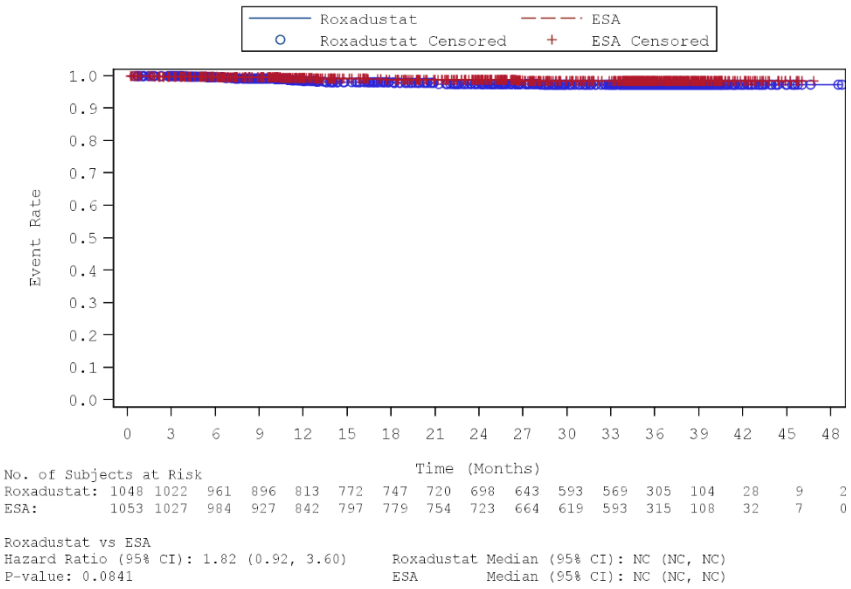


Abbildung Anhang 4G-879: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

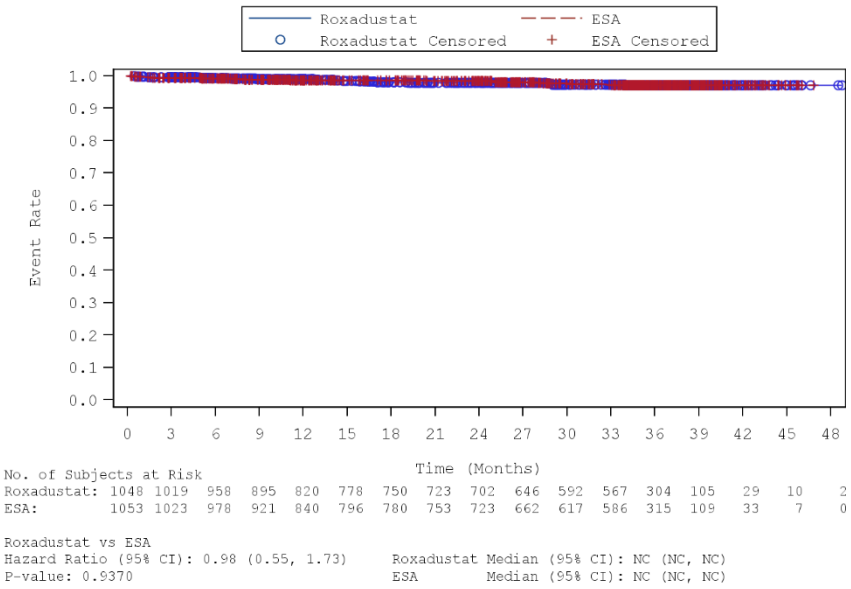


Abbildung Anhang 4G-880: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

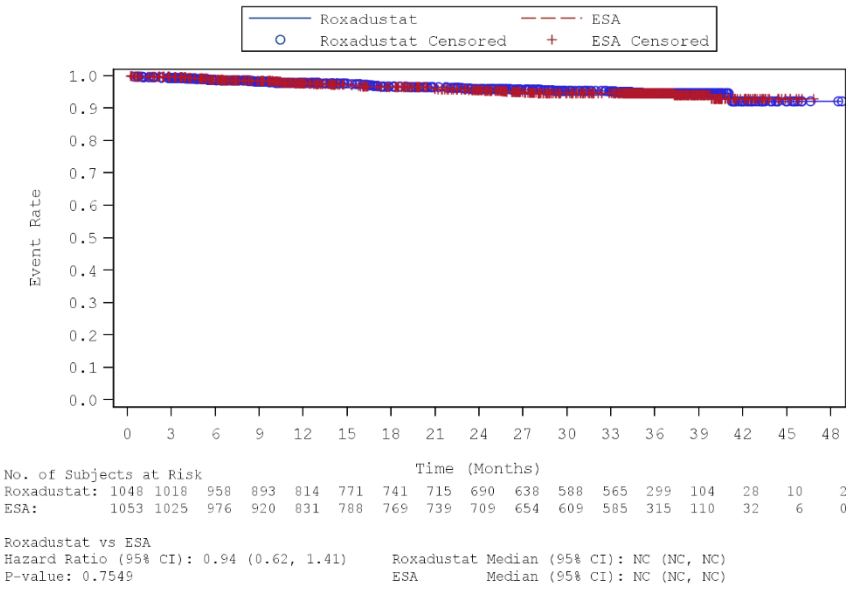


Abbildung Anhang 4G-881: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

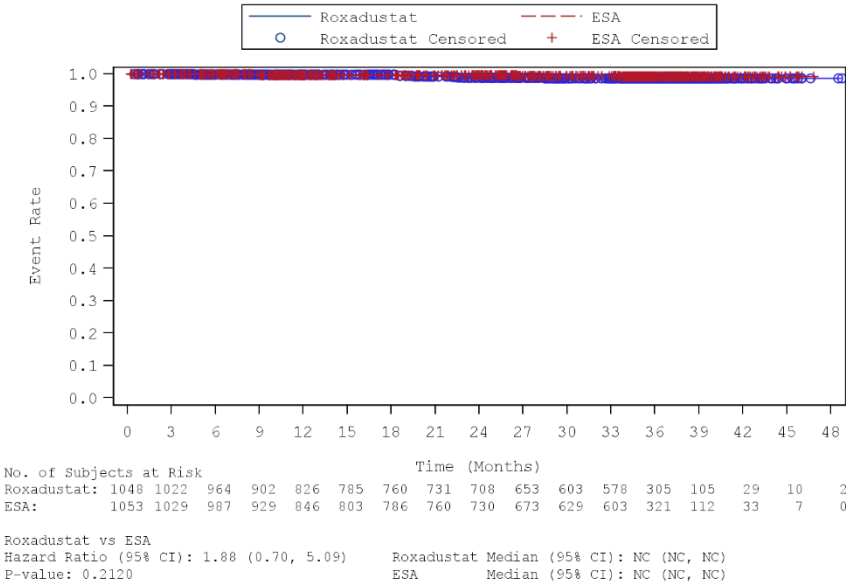


Abbildung Anhang 4G-882: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Aspirationspneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

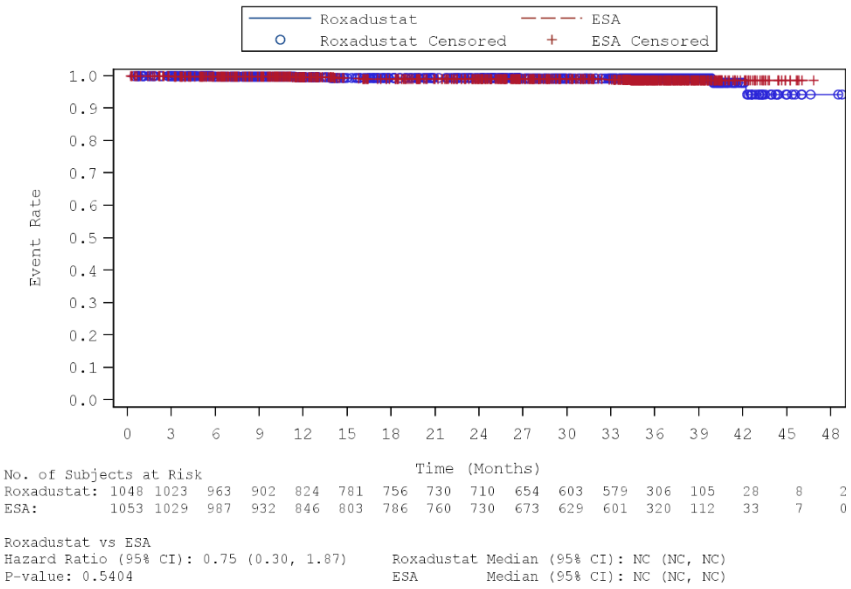


Abbildung Anhang 4G-883: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

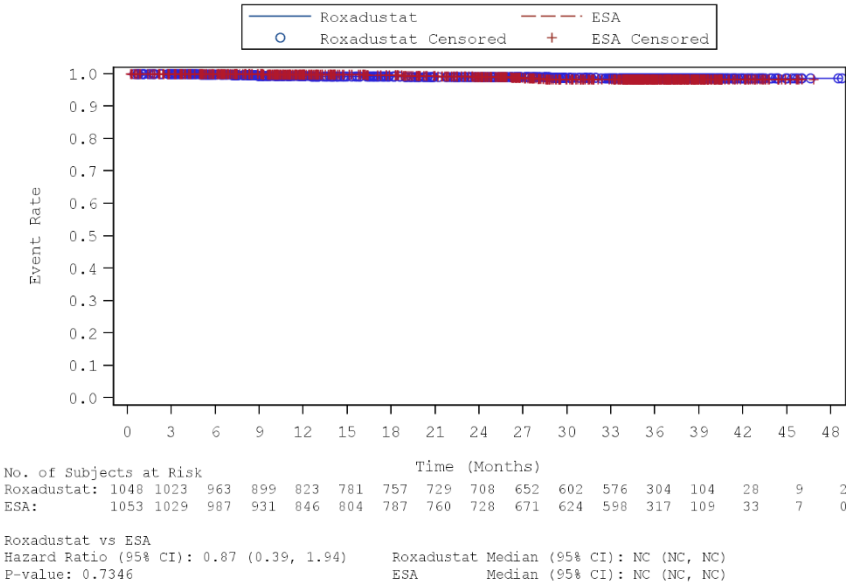


Abbildung Anhang 4G-884: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pulmonale Hypertonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

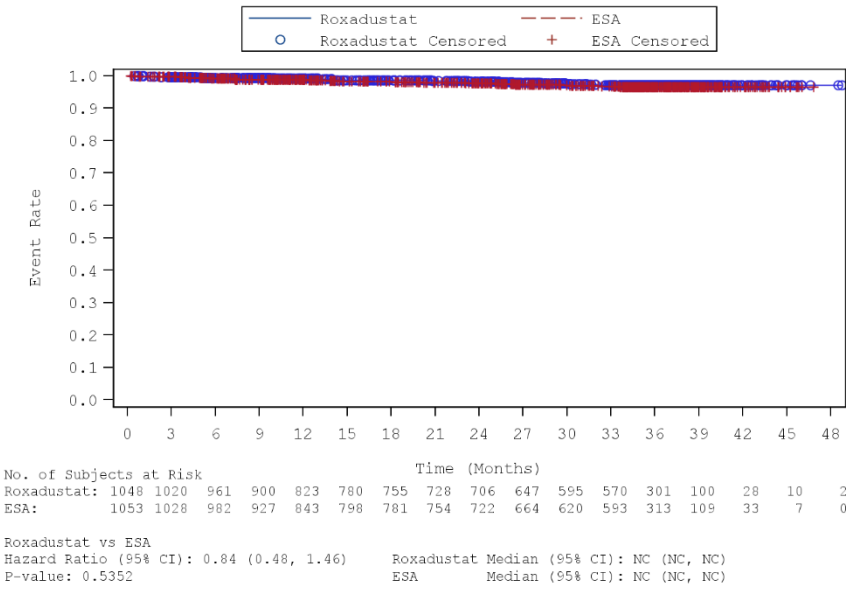


Abbildung Anhang 4G-885: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

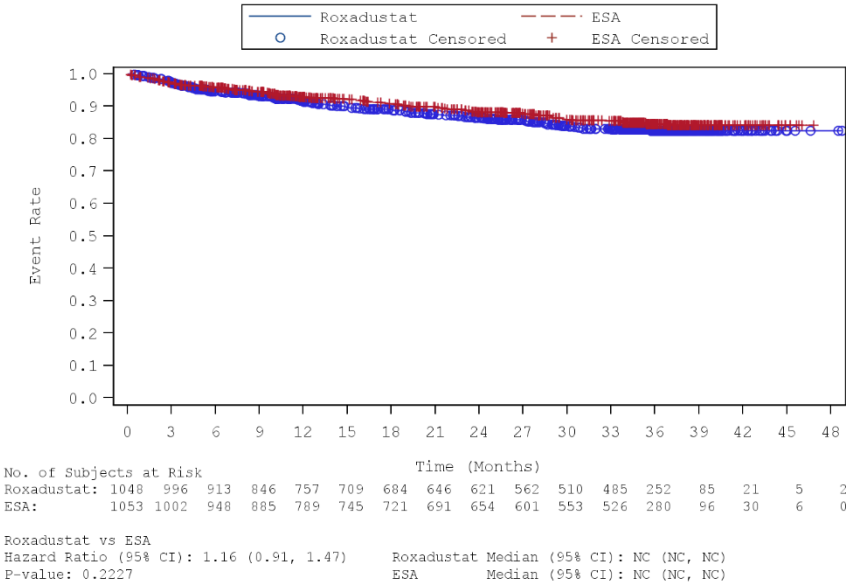


Abbildung Anhang 4G-886: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

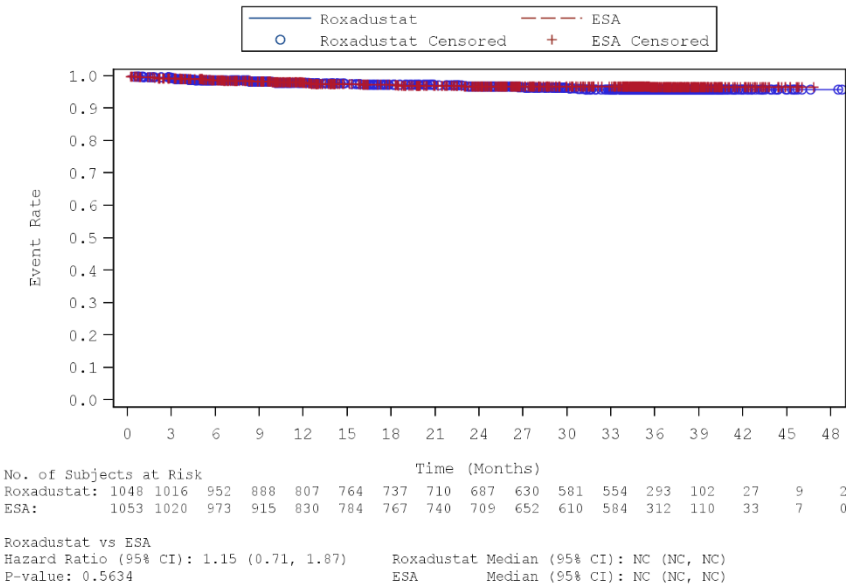


Abbildung Anhang 4G-887: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

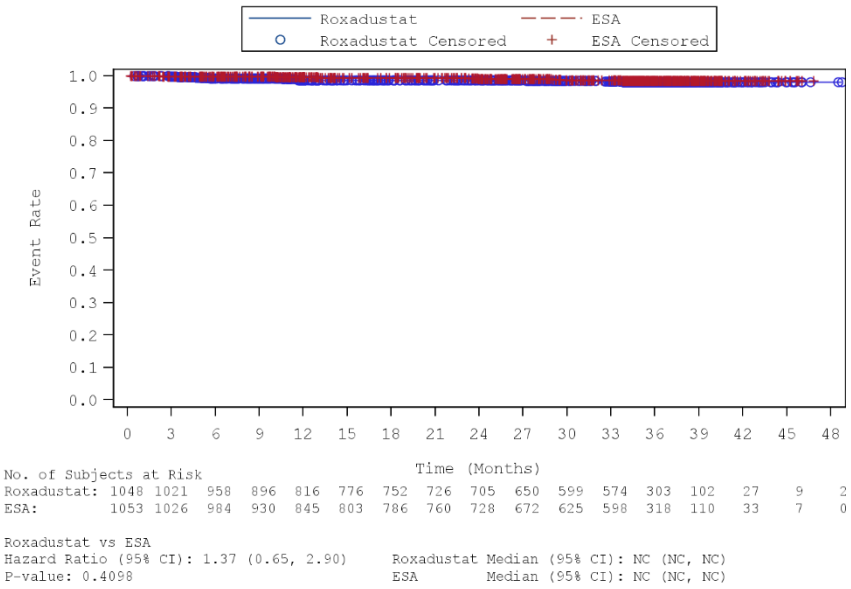


Abbildung Anhang 4G-888: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

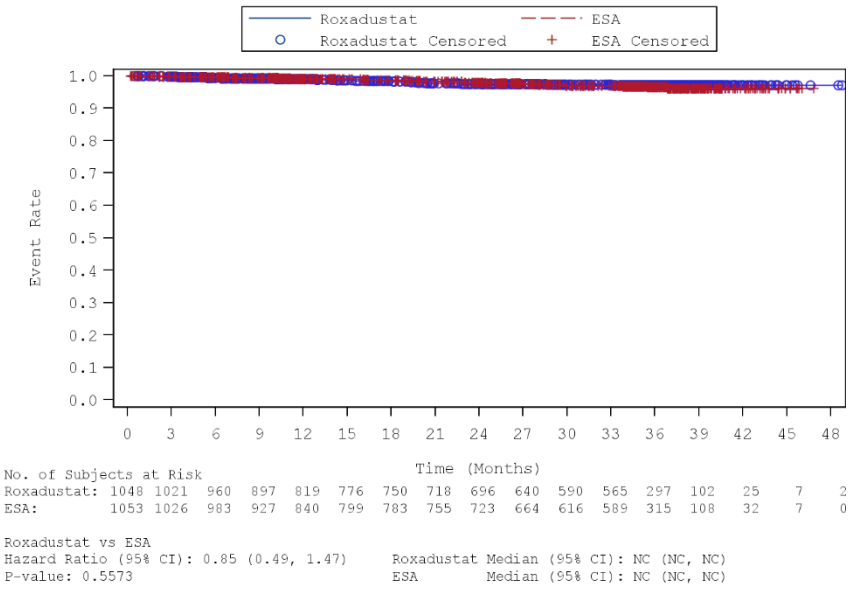


Abbildung Anhang 4G-889: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

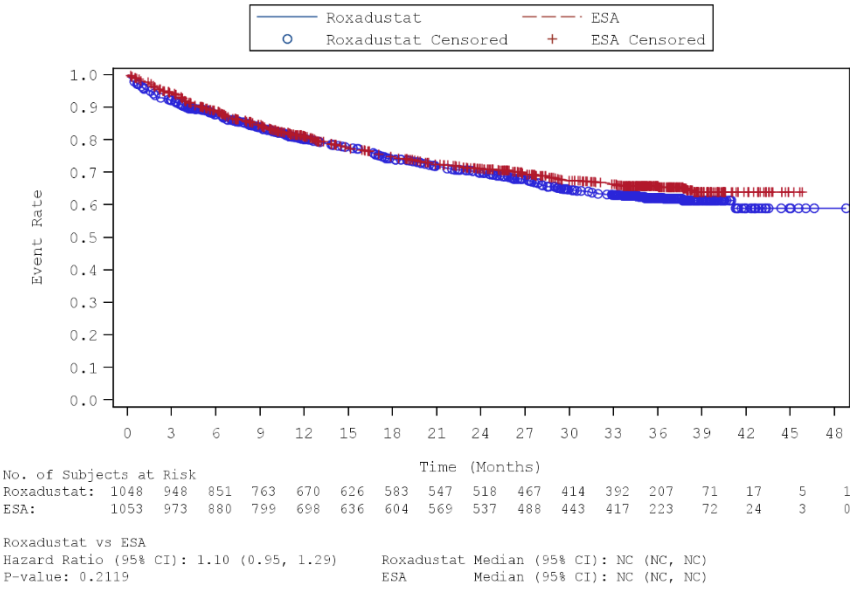


Abbildung Anhang 4G-890: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

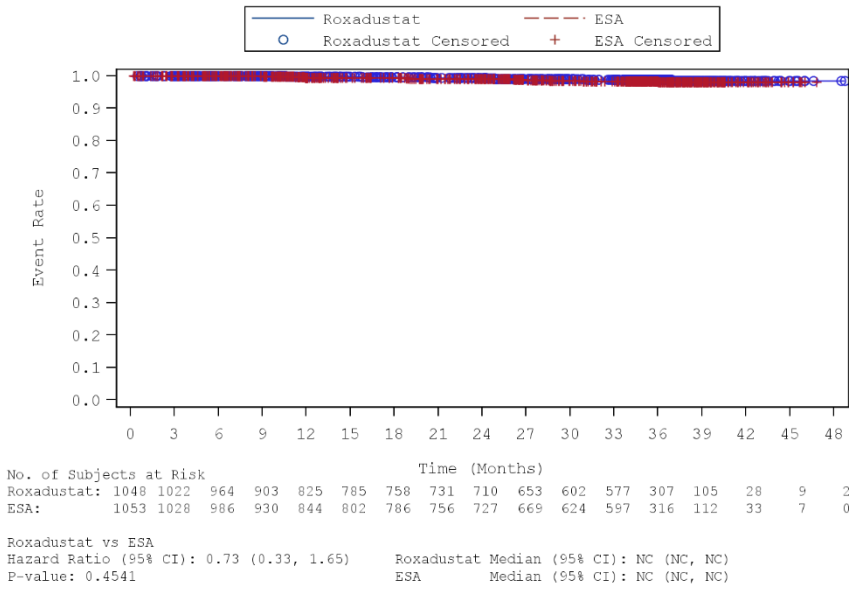


Abbildung Anhang 4G-891: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Aortenstenose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

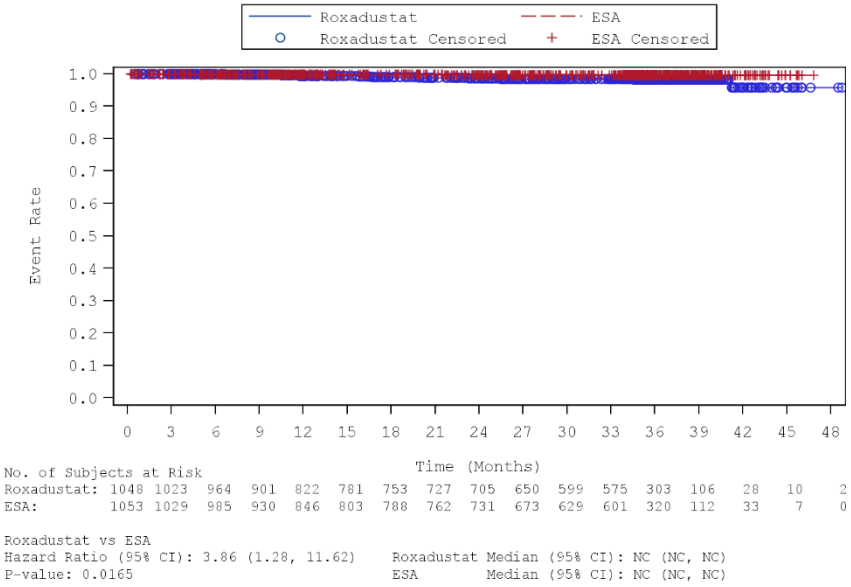


Abbildung Anhang 4G-892: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

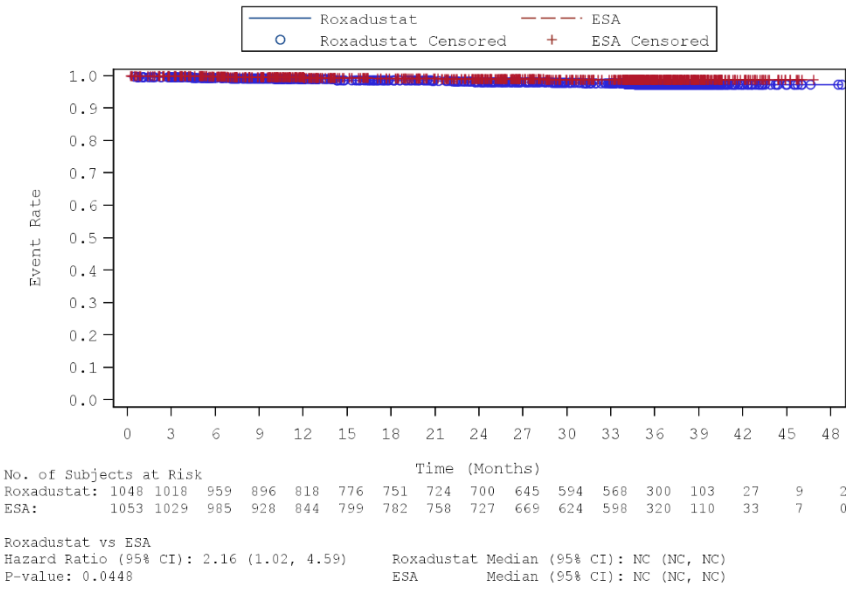


Abbildung Anhang 4G-893: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

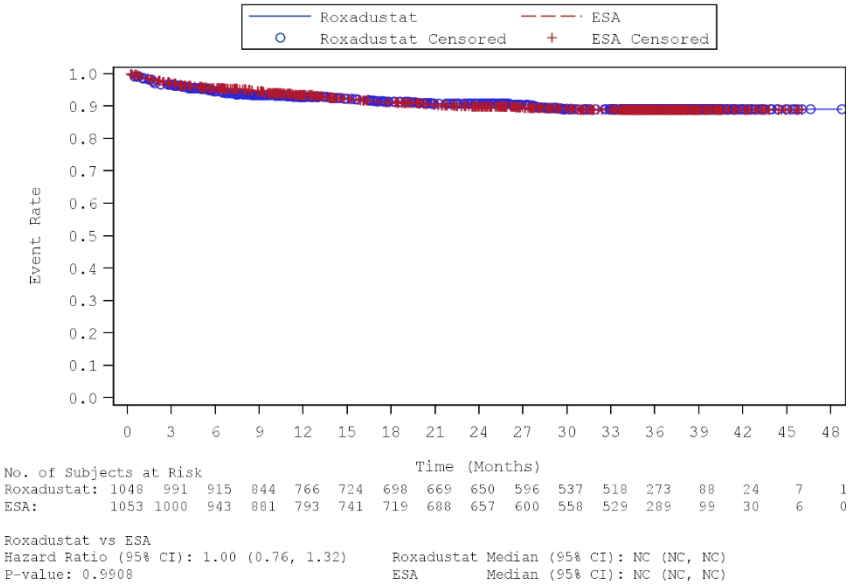


Abbildung Anhang 4G-894: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

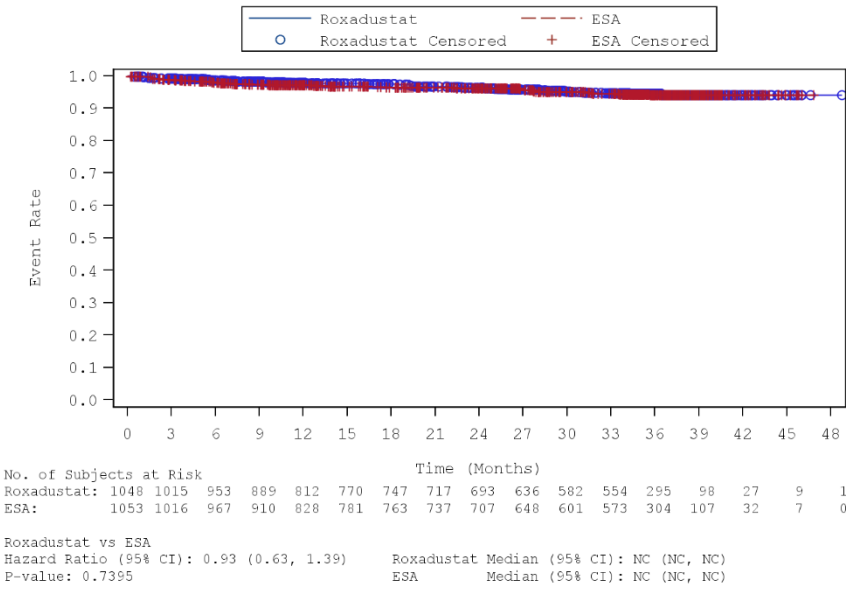


Abbildung Anhang 4G-895: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

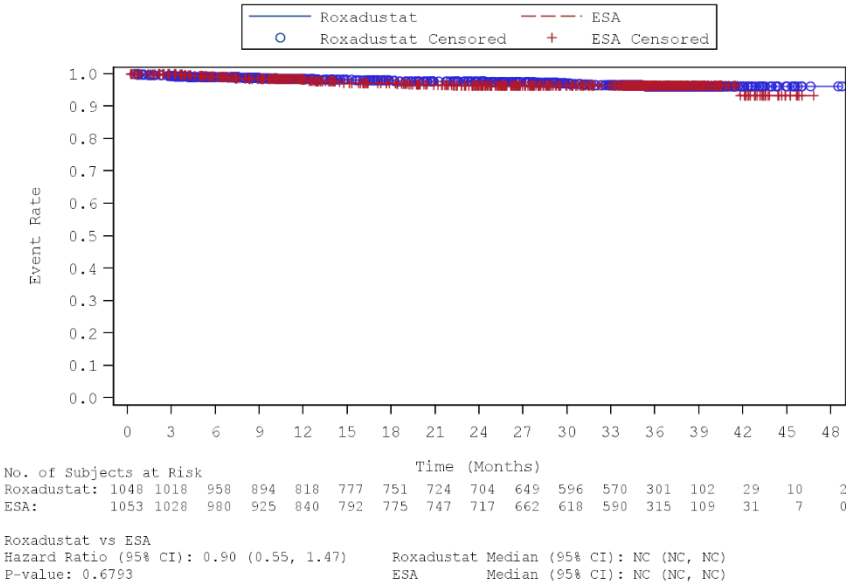


Abbildung Anhang 4G-896: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensiver Notfall“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

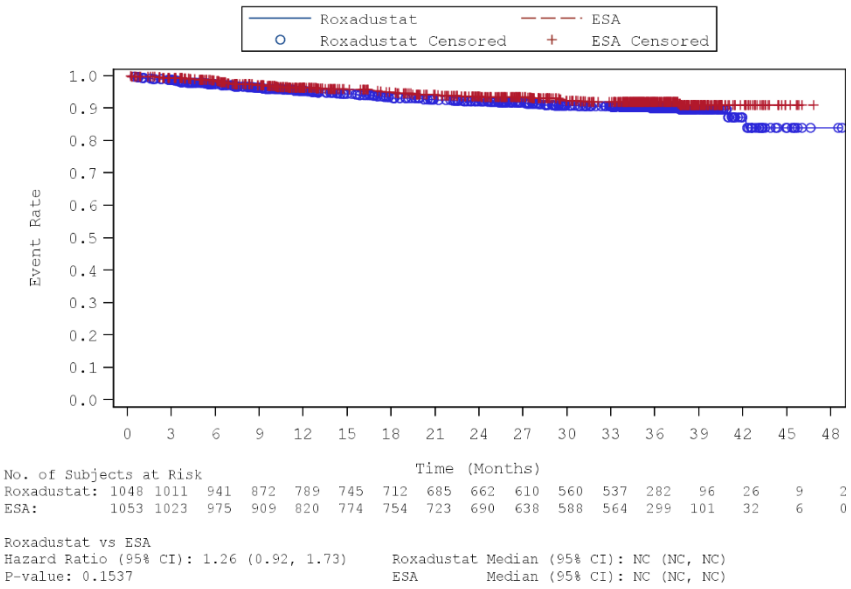


Abbildung Anhang 4G-897: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

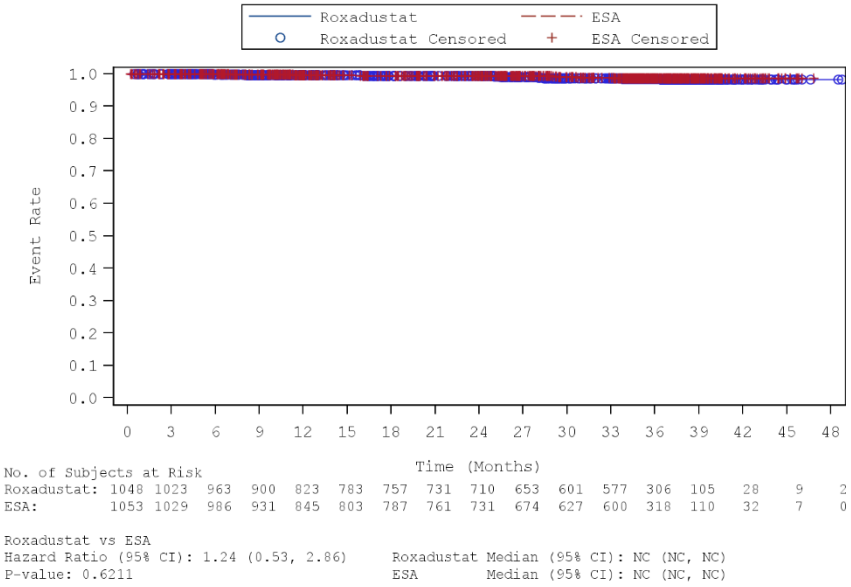


Abbildung Anhang 4G-898: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

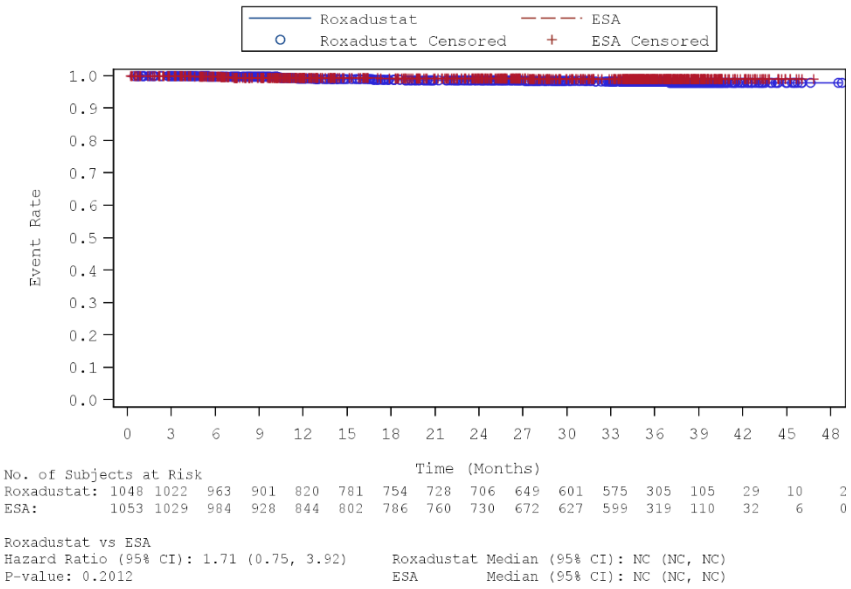


Abbildung Anhang 4G-899: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Gefäßerkrankung“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

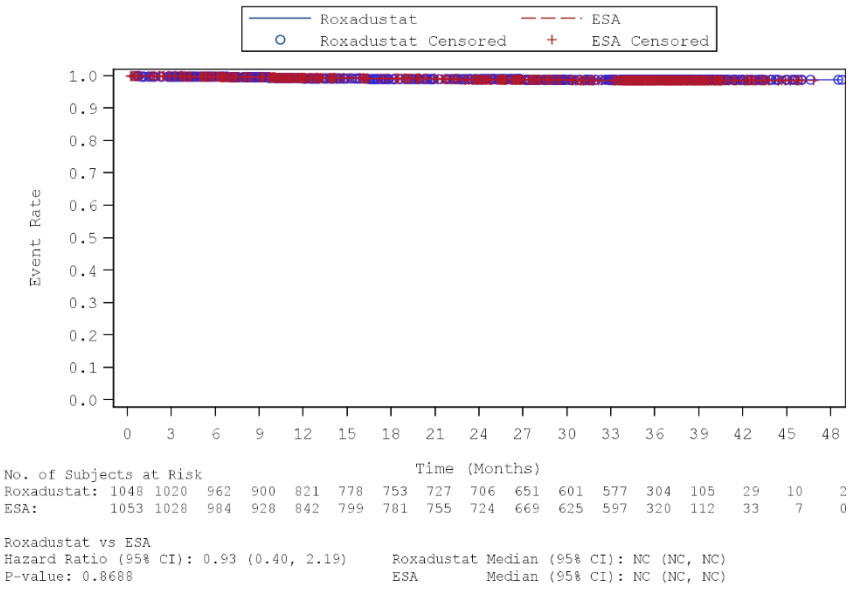


Abbildung Anhang 4G-900: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Venenstenose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

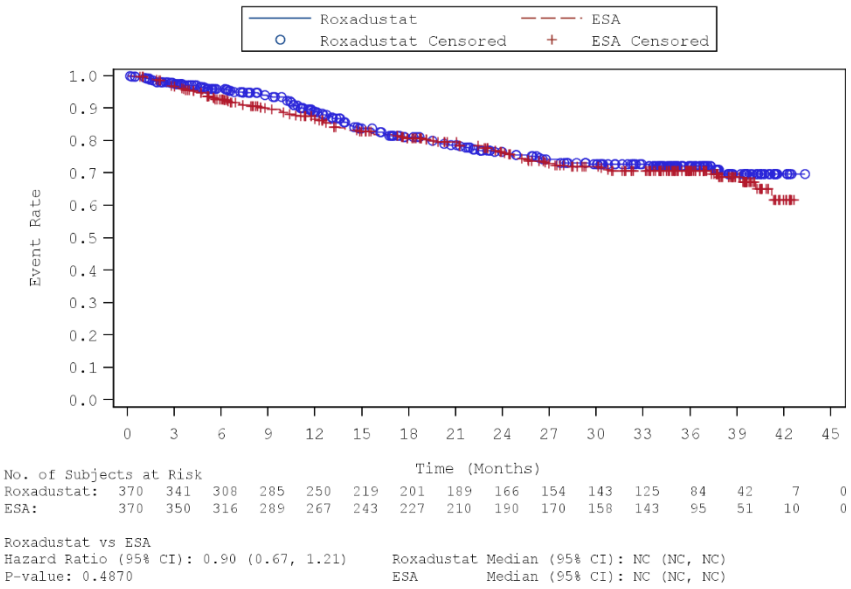


Abbildung Anhang 4G-901: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

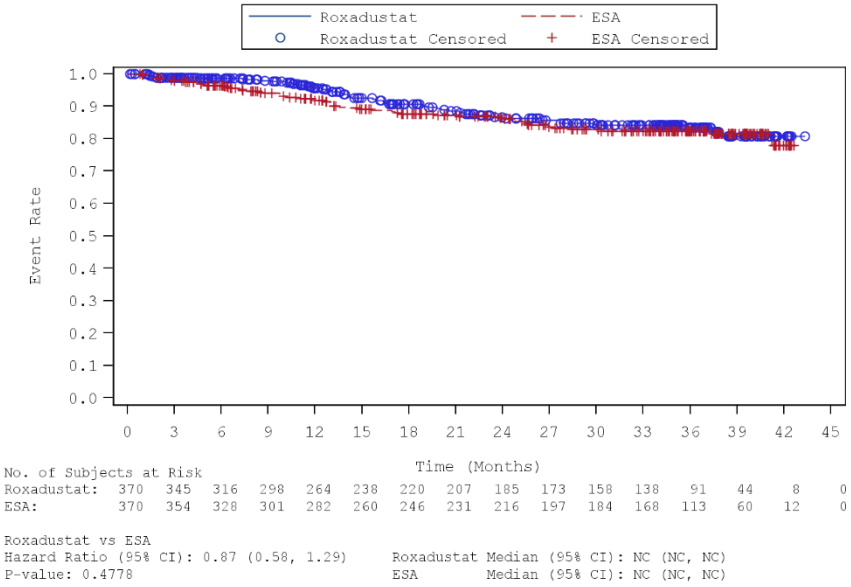


Abbildung Anhang 4G-902: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

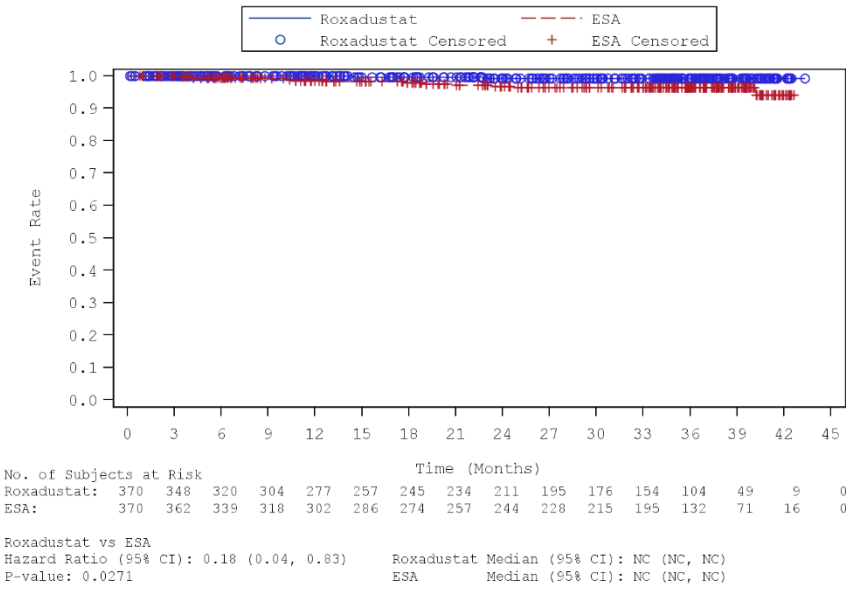


Abbildung Anhang 4G-903: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Blutungsanämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

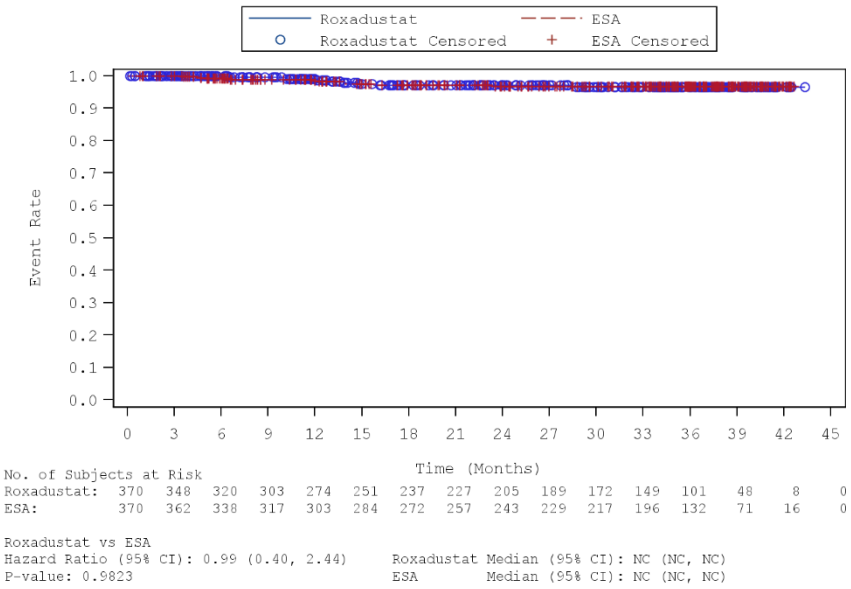


Abbildung Anhang 4G-904: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Eisenmangelanämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

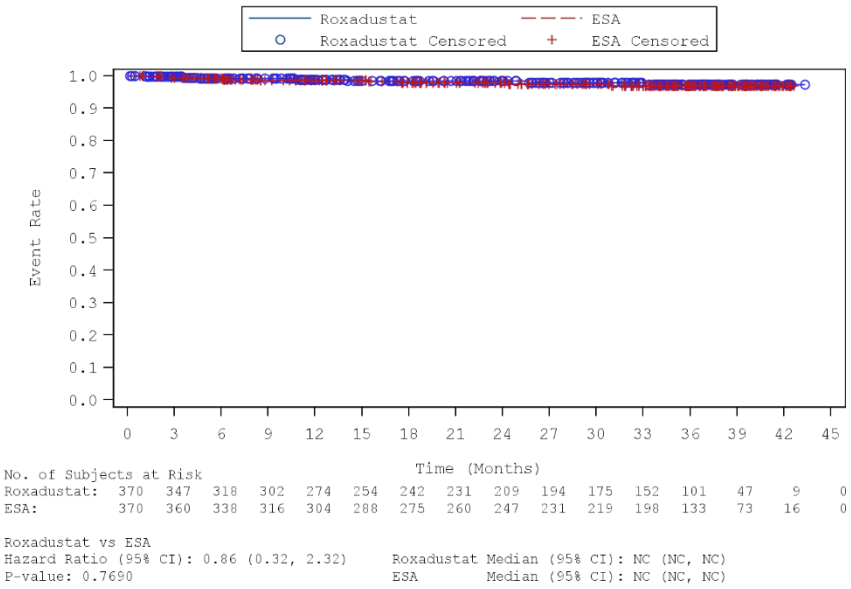


Abbildung Anhang 4G-905: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukozytose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

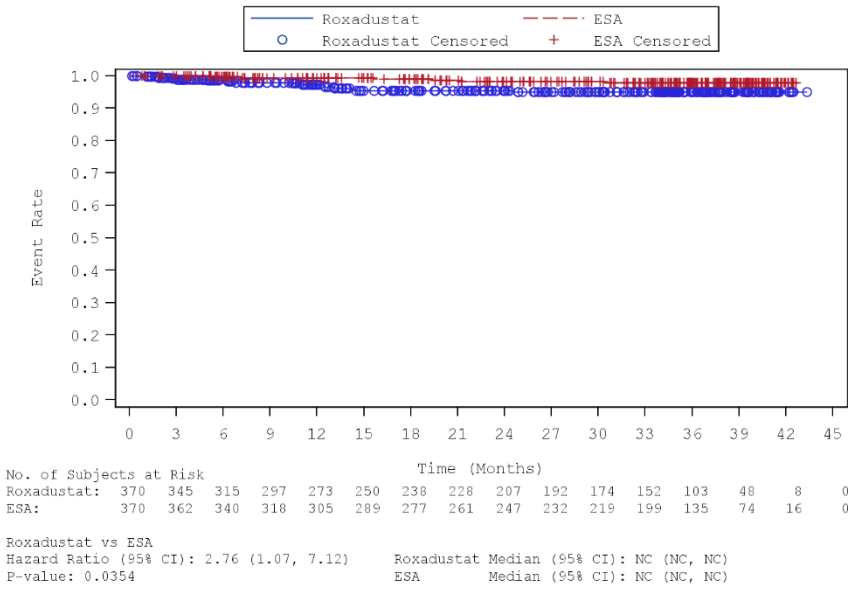


Abbildung Anhang 4G-906: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

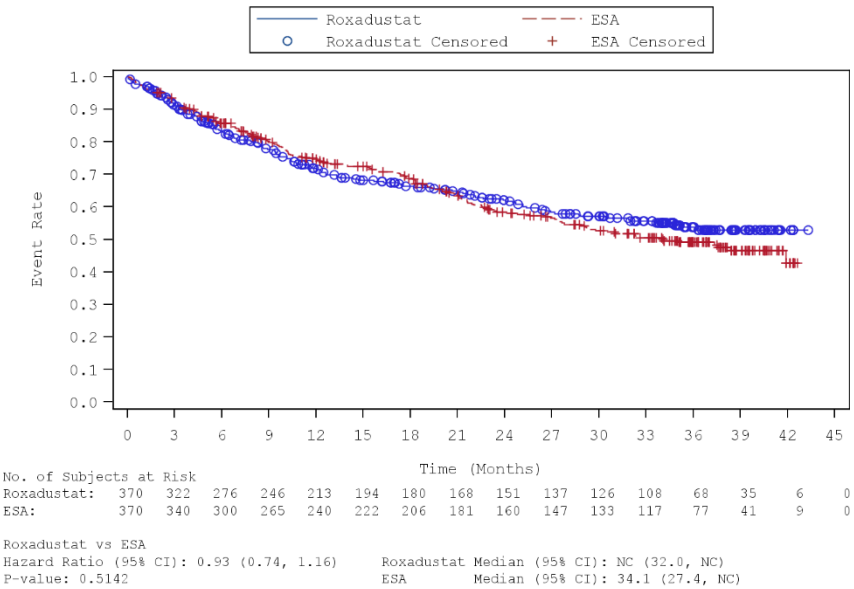


Abbildung Anhang 4G-907: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

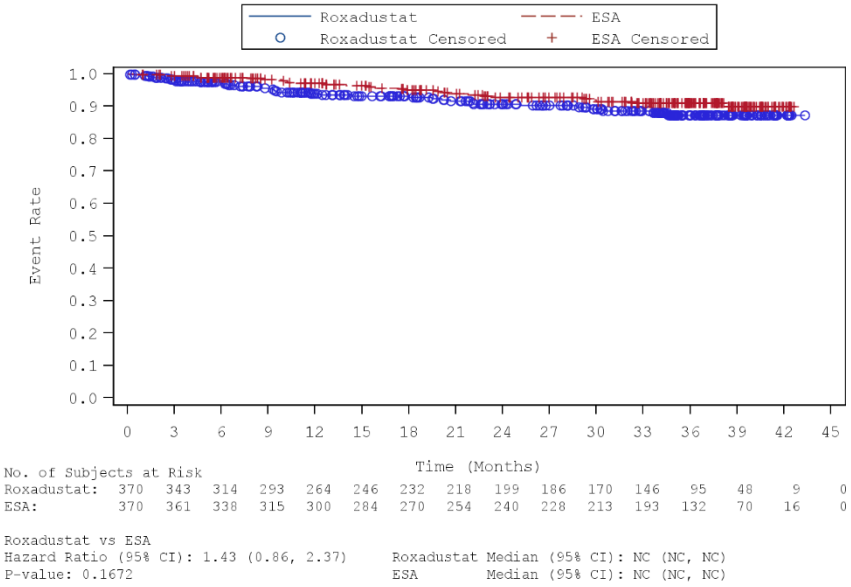


Abbildung Anhang 4G-908: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

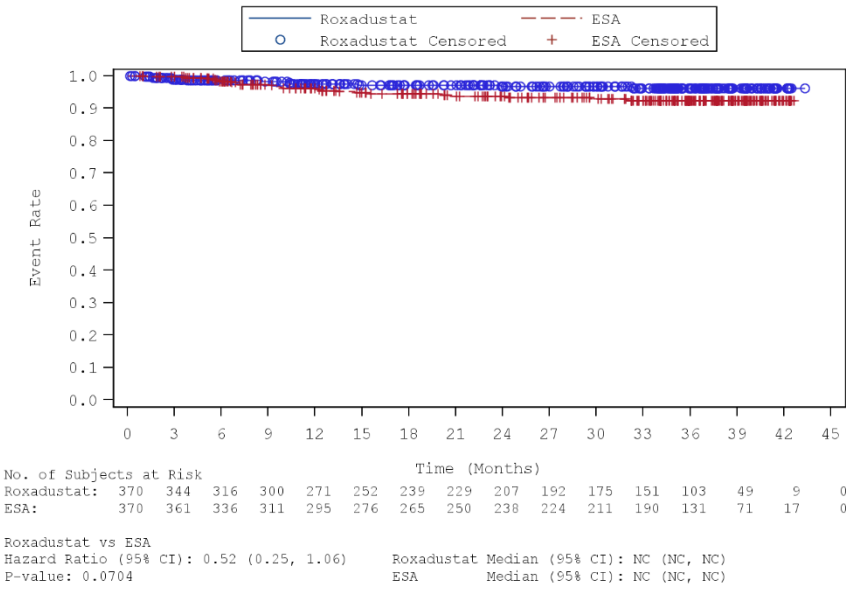


Abbildung Anhang 4G-909: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

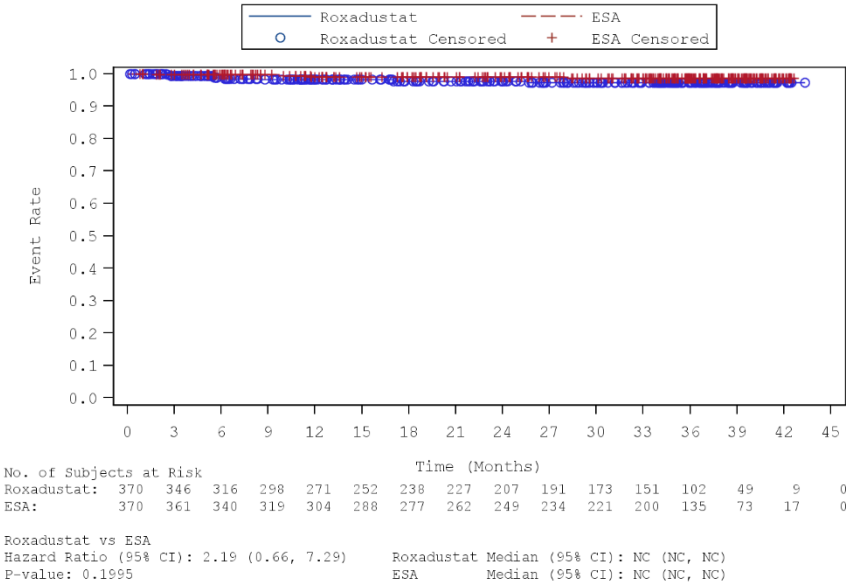


Abbildung Anhang 4G-910: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris instabil“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

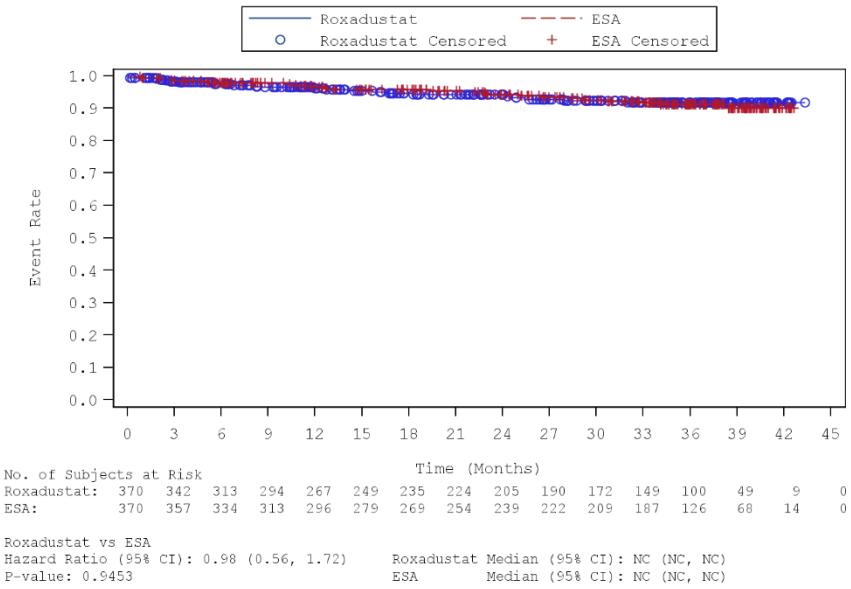


Abbildung Anhang 4G-911: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

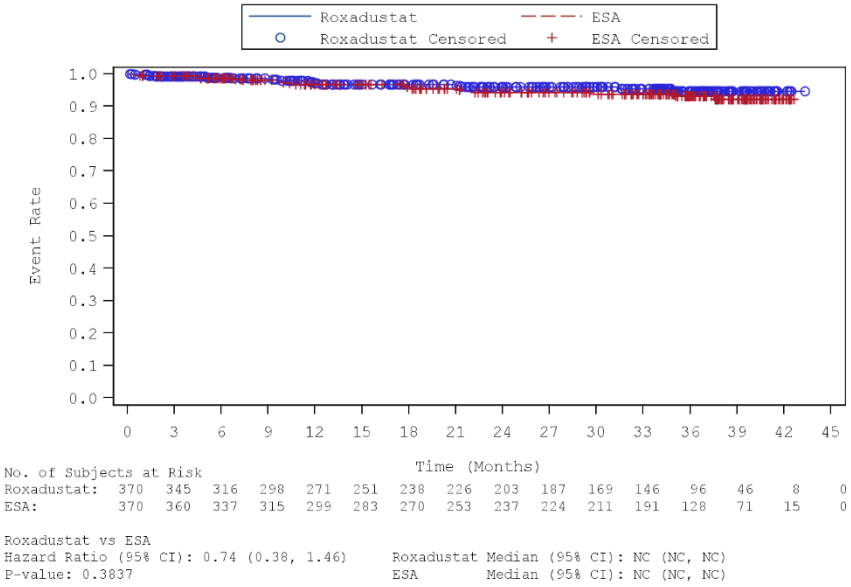


Abbildung Anhang 4G-912: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Bradykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

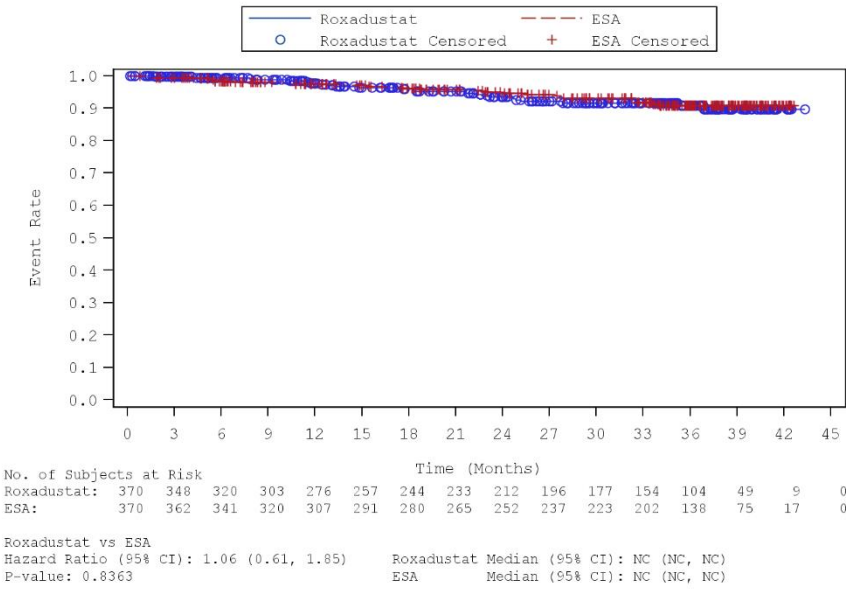


Abbildung Anhang 4G-913: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

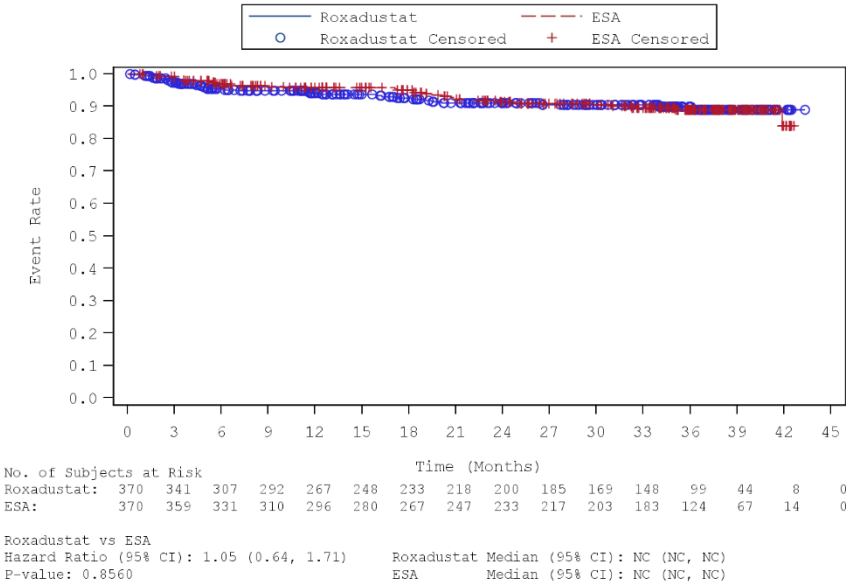


Abbildung Anhang 4G-914: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

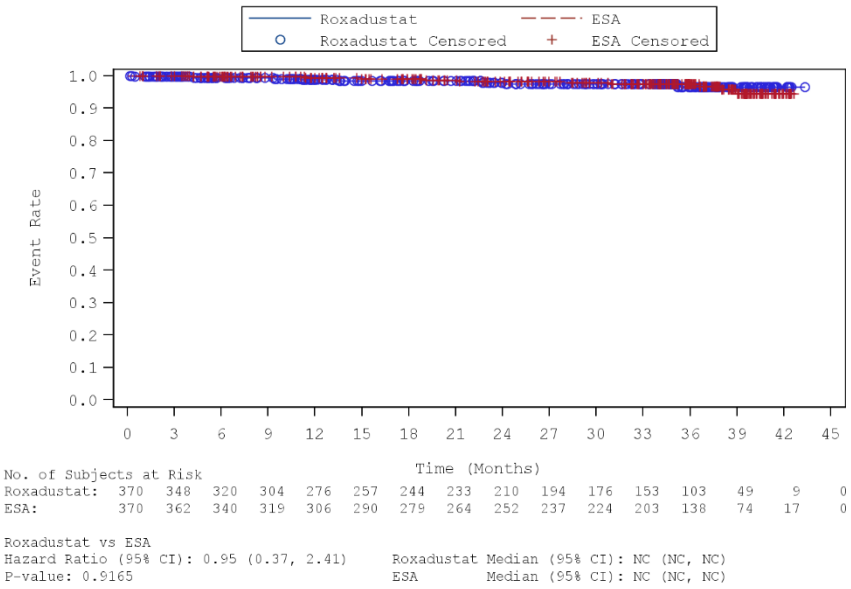


Abbildung Anhang 4G-915: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herz- und Atemstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

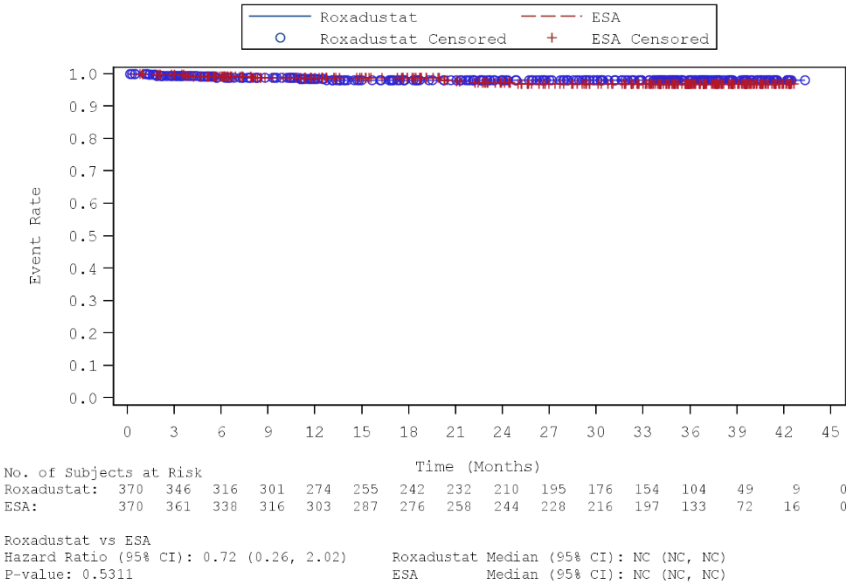


Abbildung Anhang 4G-916: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Kardiomegalie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

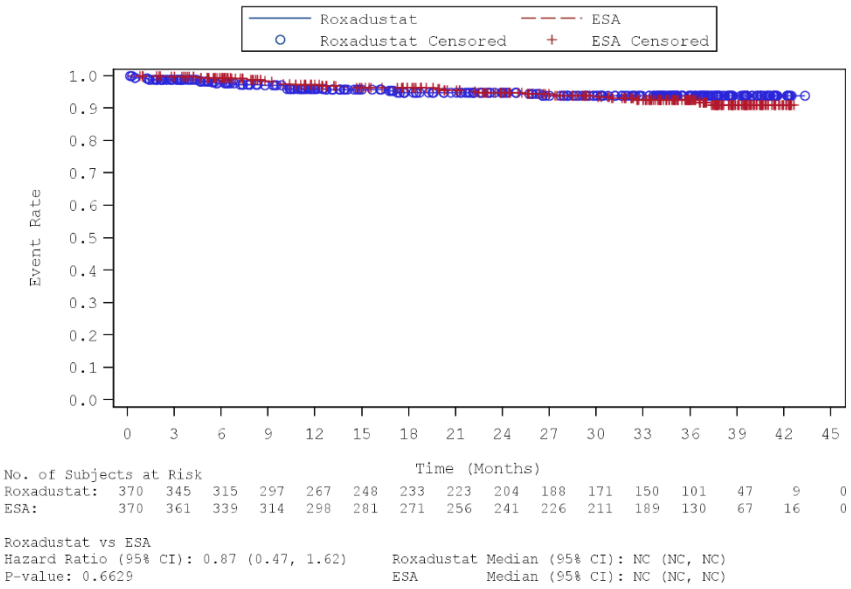


Abbildung Anhang 4G-917: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Koronare Herzerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

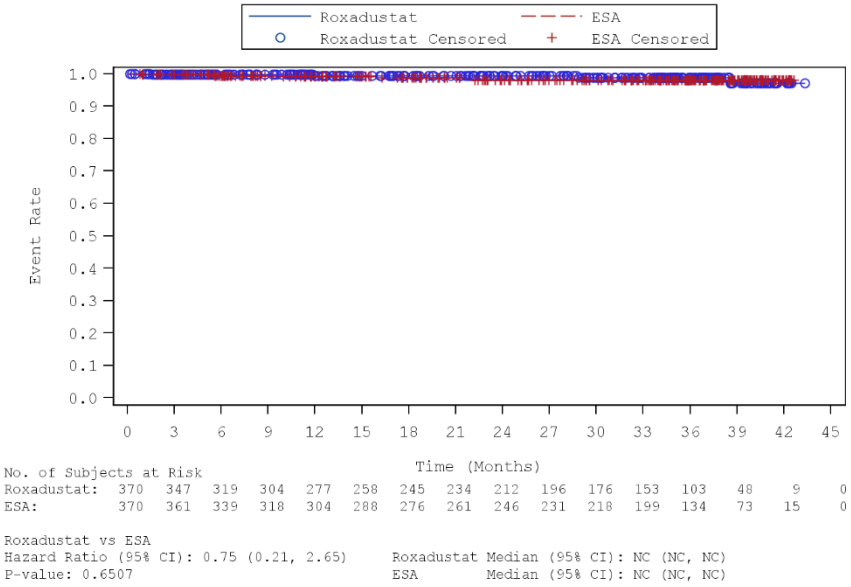


Abbildung Anhang 4G-918: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Sinusbradykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

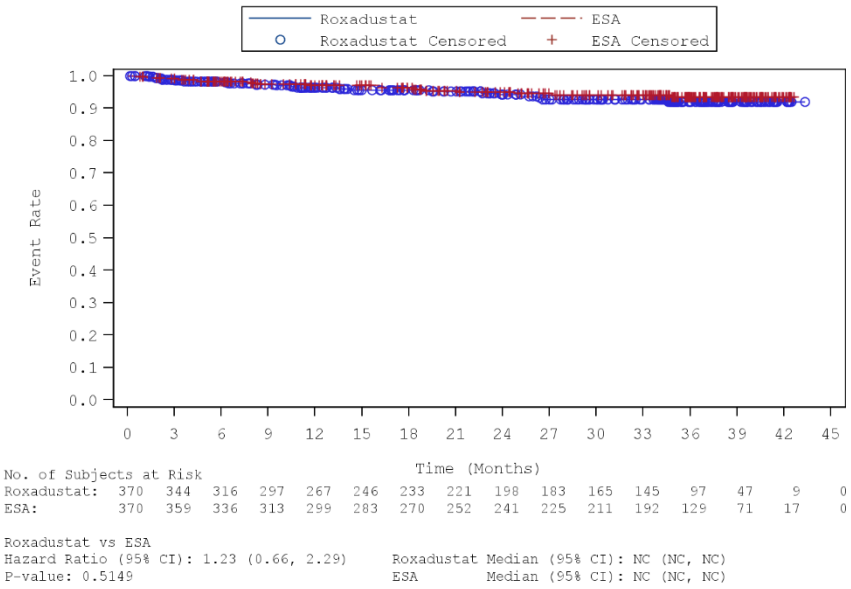


Abbildung Anhang 4G-919: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

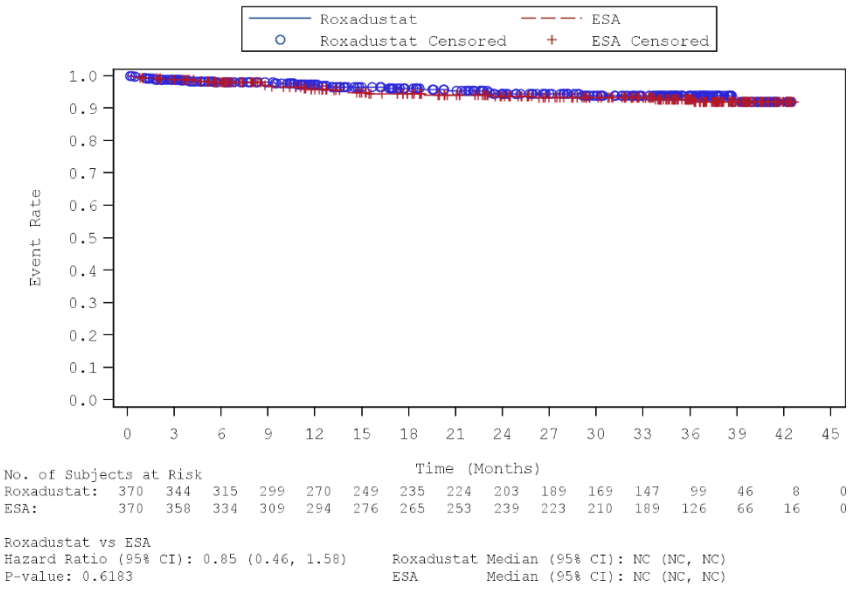


Abbildung Anhang 4G-920: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

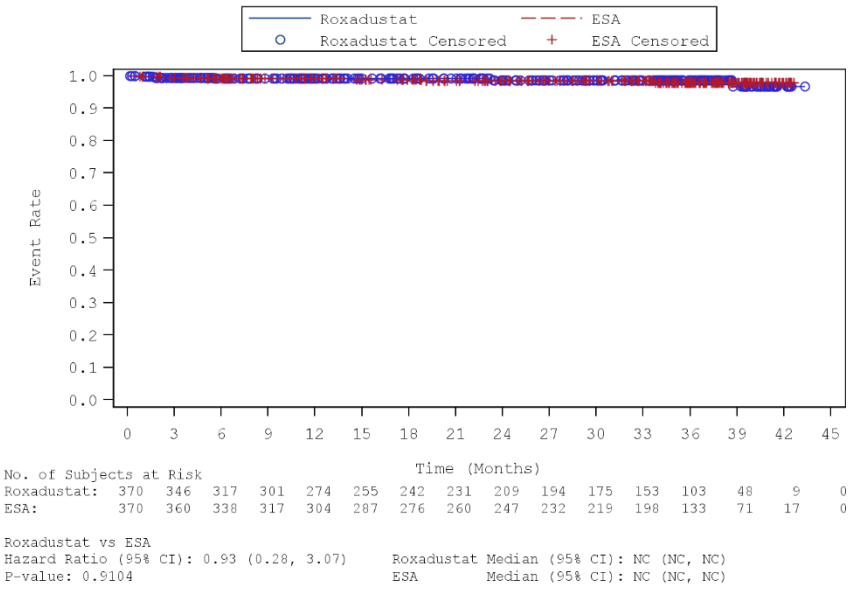


Abbildung Anhang 4G-921: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Ohrschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

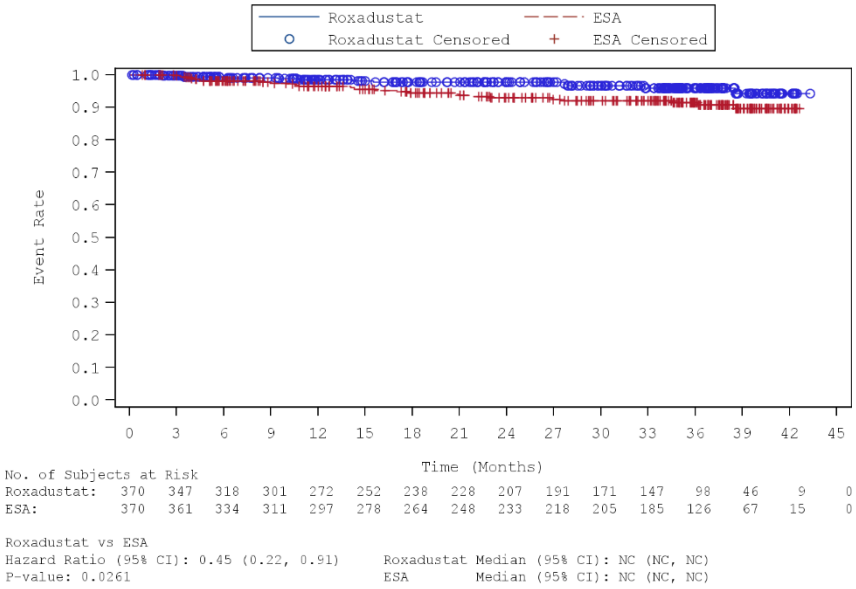


Abbildung Anhang 4G-922: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

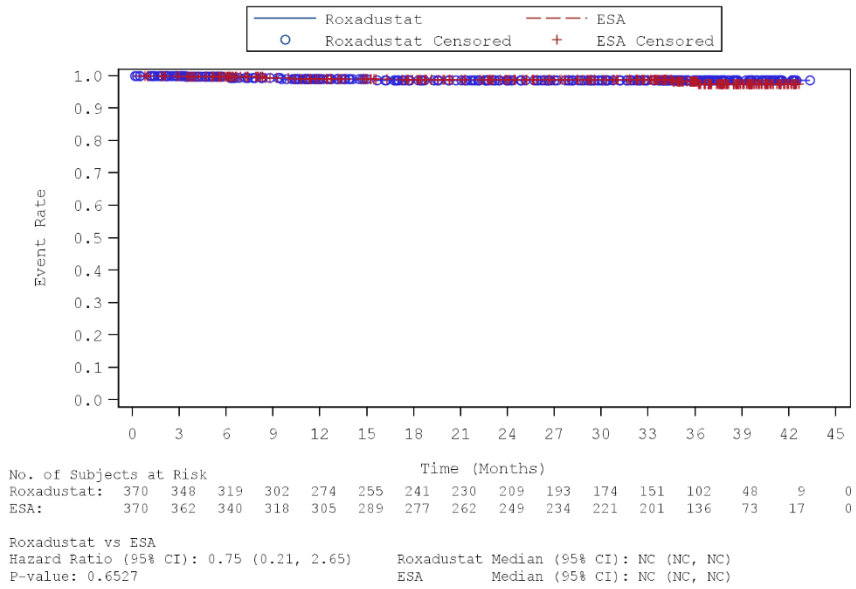


Abbildung Anhang 4G-923: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

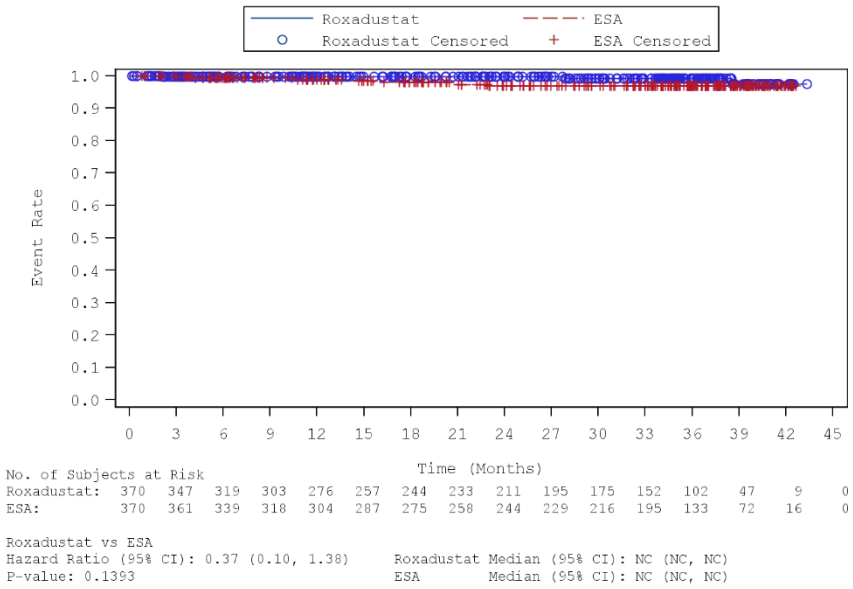


Abbildung Anhang 4G-924: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hypothyreose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

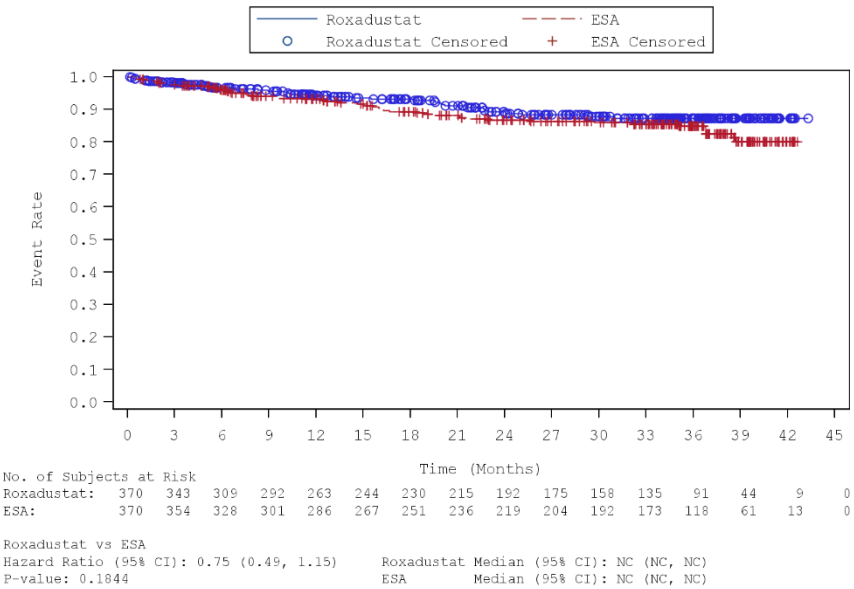


Abbildung Anhang 4G-925: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

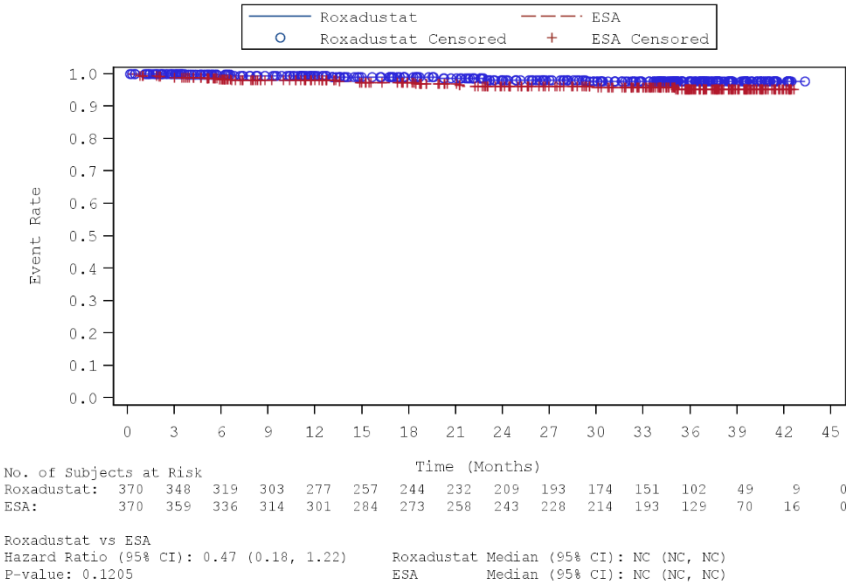


Abbildung Anhang 4G-926: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Katarakt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

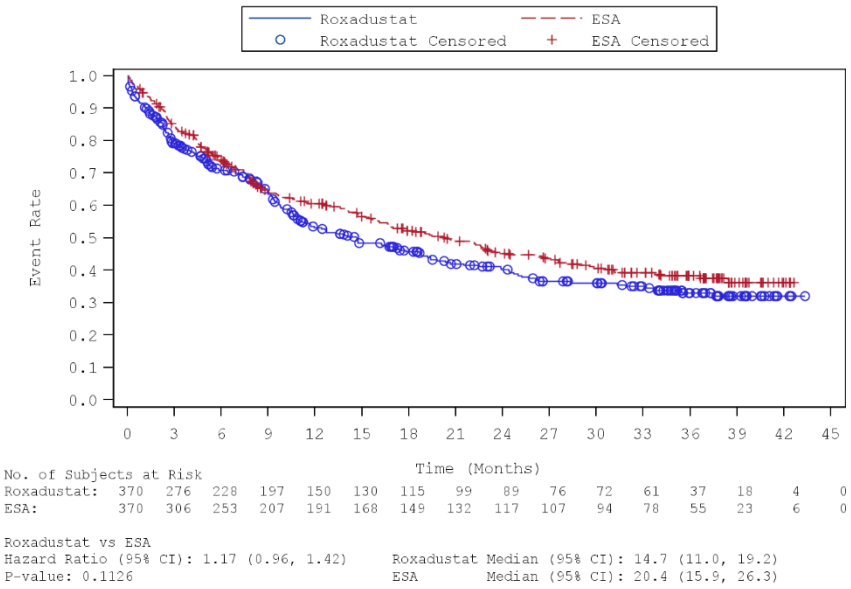


Abbildung Anhang 4G-927: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

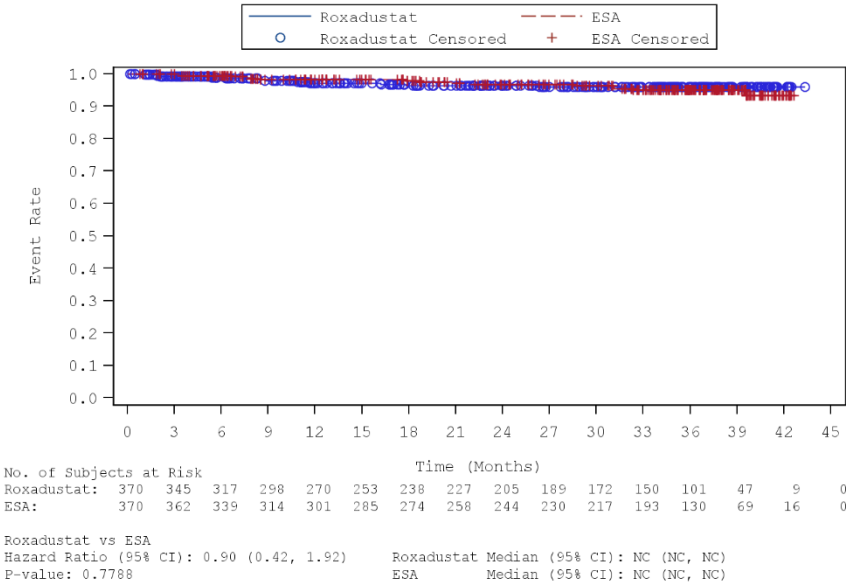


Abbildung Anhang 4G-928: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominale Beschwerden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

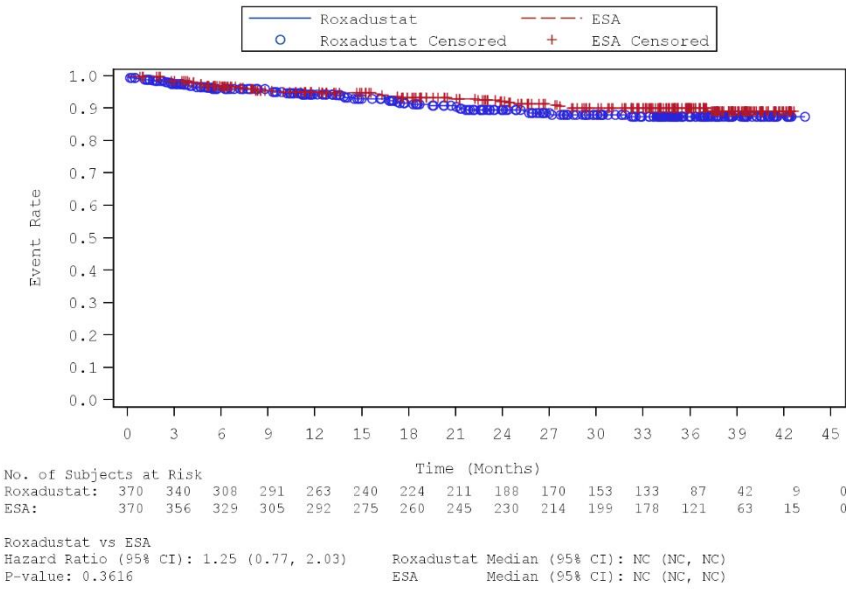


Abbildung Anhang 4G-929: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

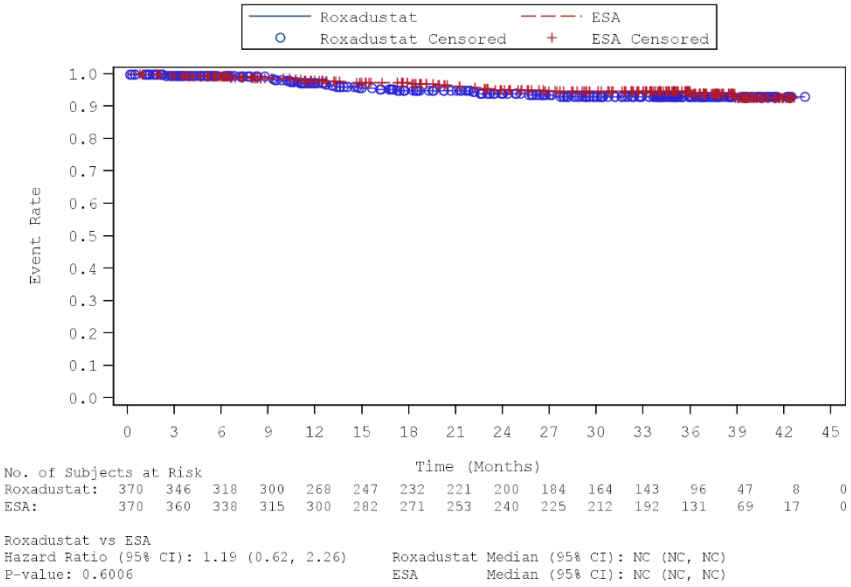


Abbildung Anhang 4G-930: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

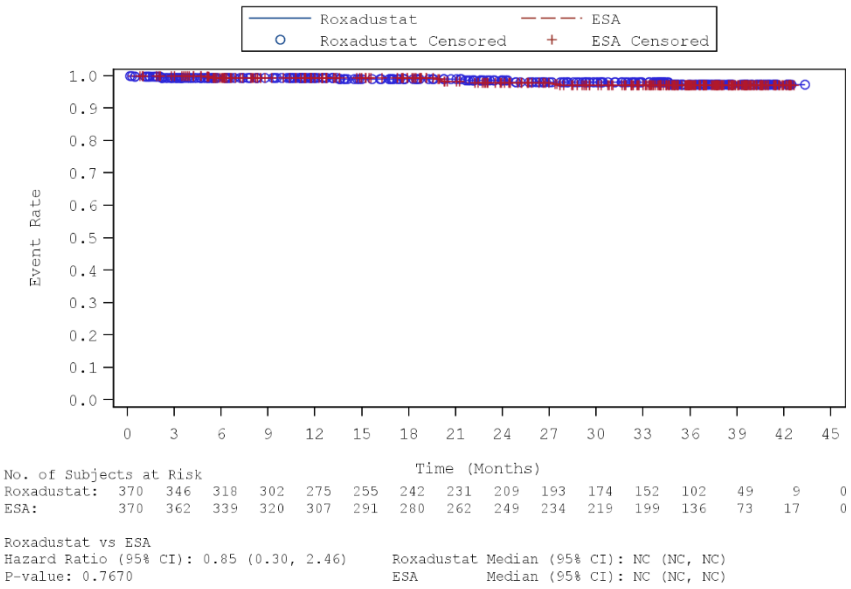


Abbildung Anhang 4G-931: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Aszites“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

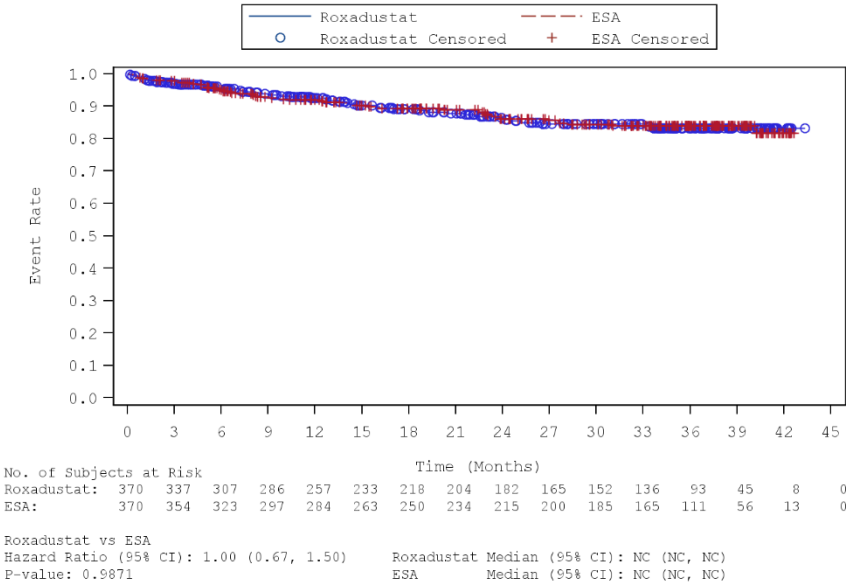


Abbildung Anhang 4G-932: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

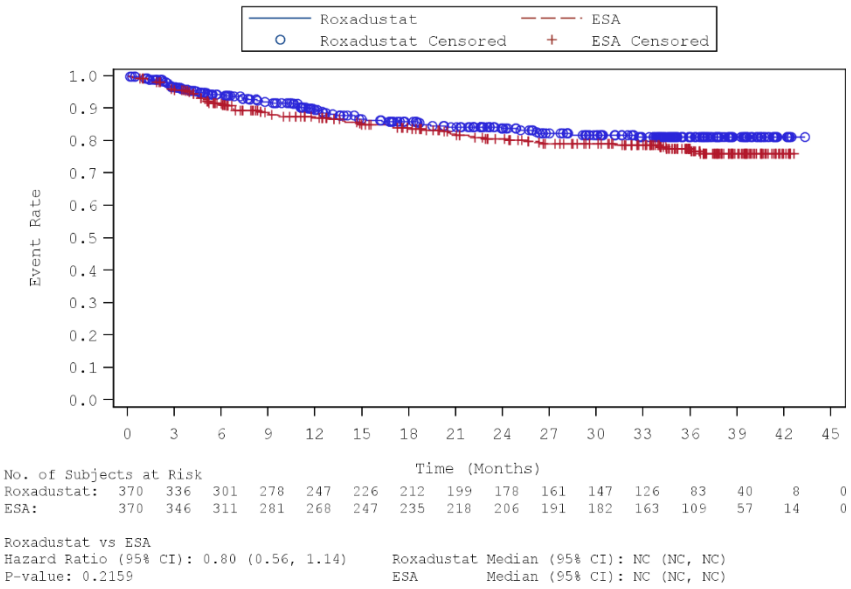


Abbildung Anhang 4G-933: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

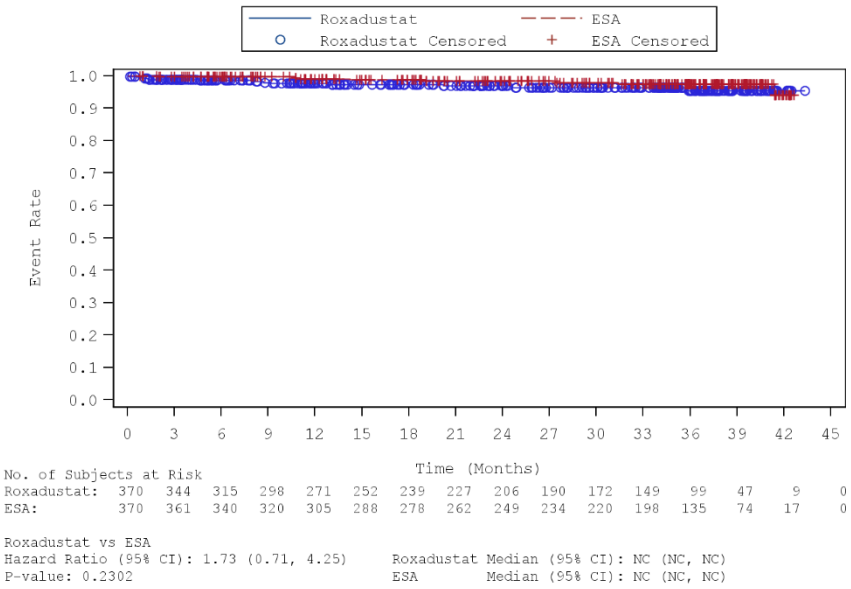


Abbildung Anhang 4G-934: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

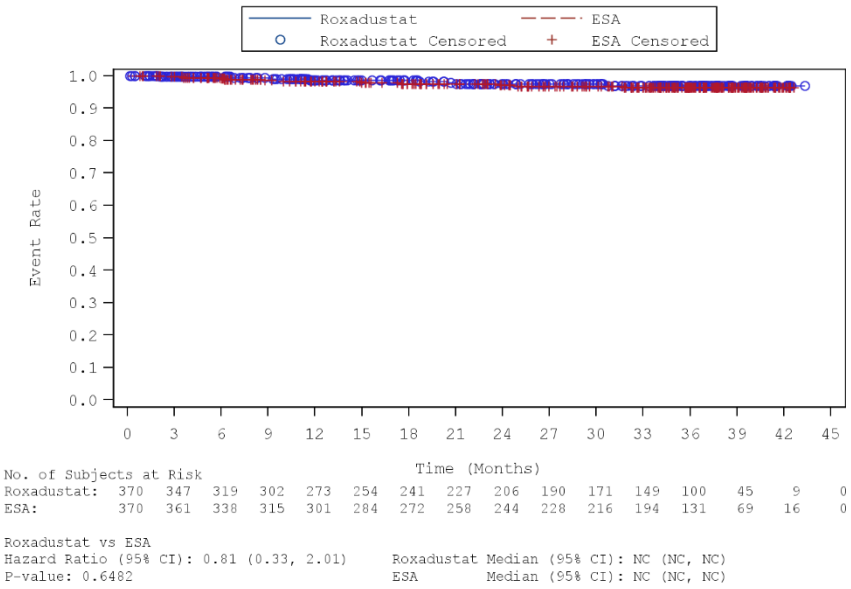


Abbildung Anhang 4G-935: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

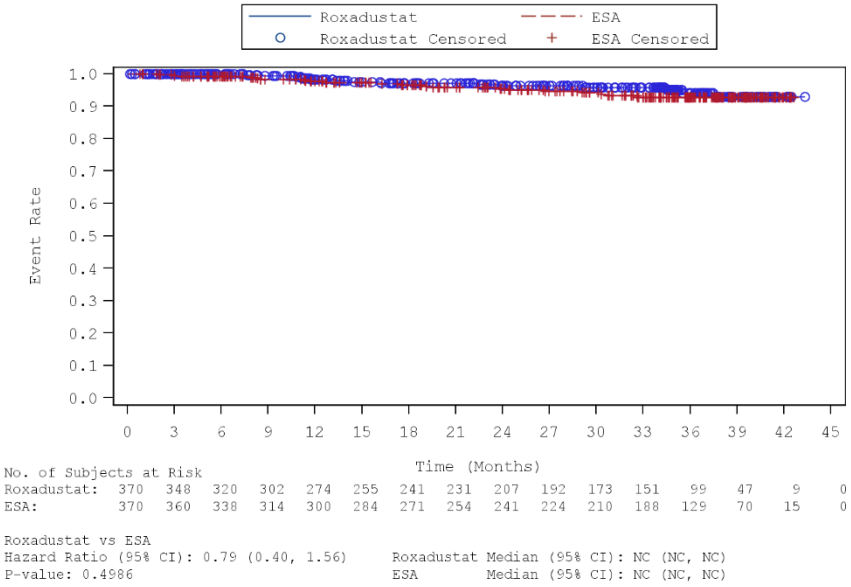


Abbildung Anhang 4G-936: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

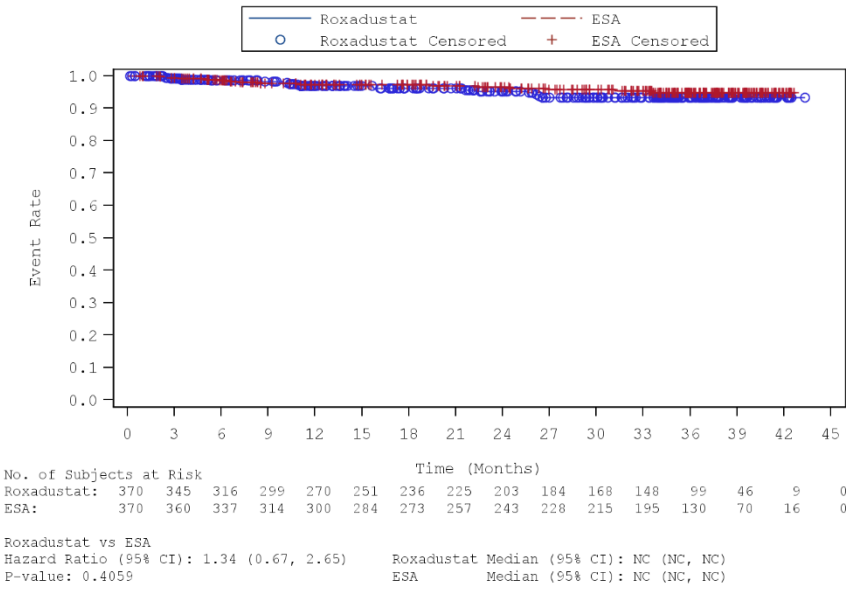


Abbildung Anhang 4G-937: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

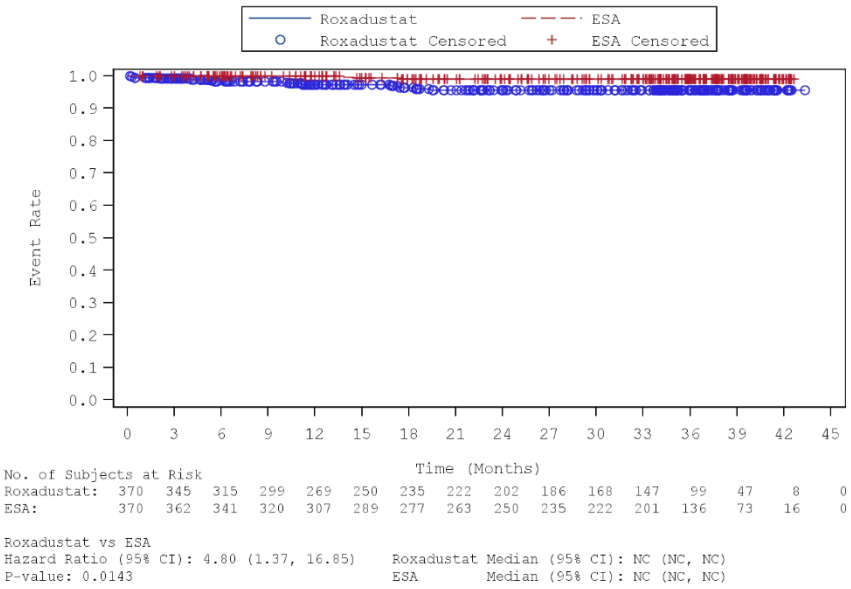


Abbildung Anhang 4G-938: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

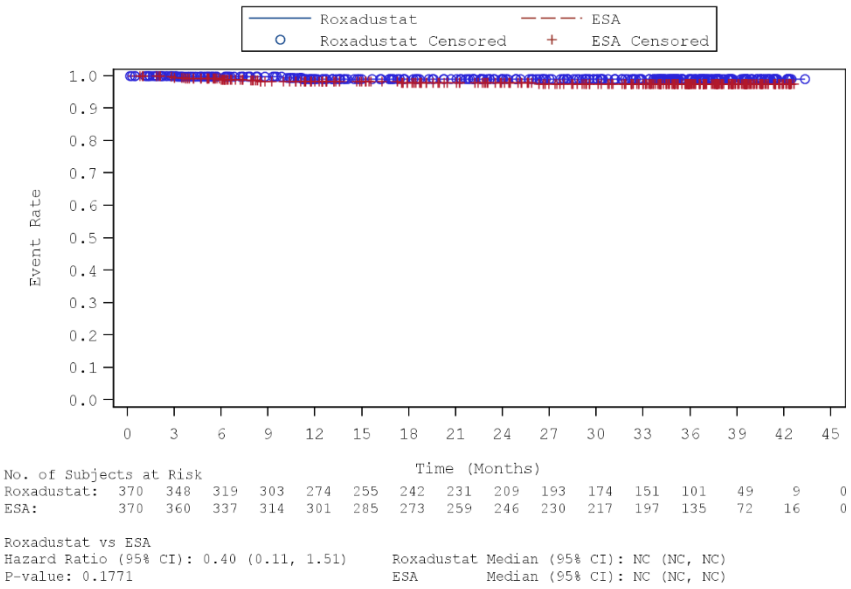


Abbildung Anhang 4G-939: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hiatushernie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

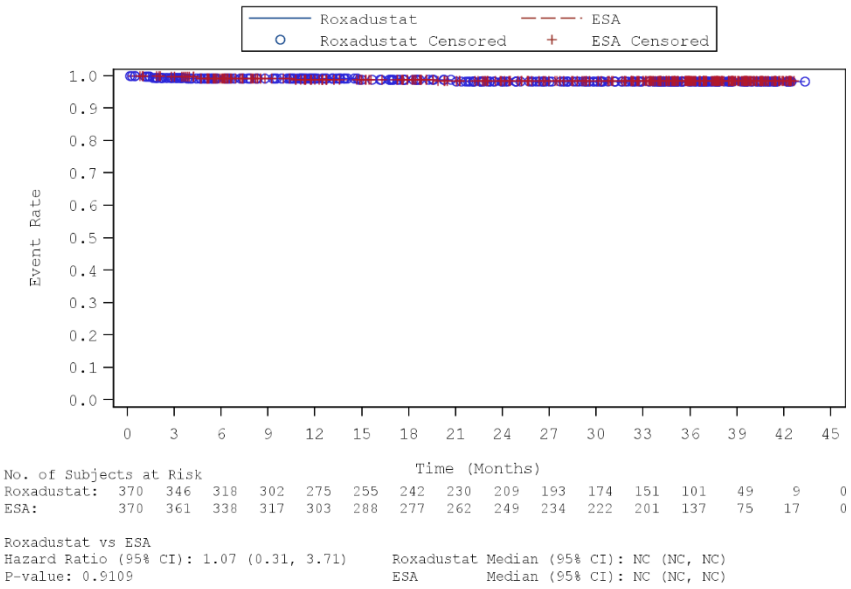


Abbildung Anhang 4G-940: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Magenentleerung gestört“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

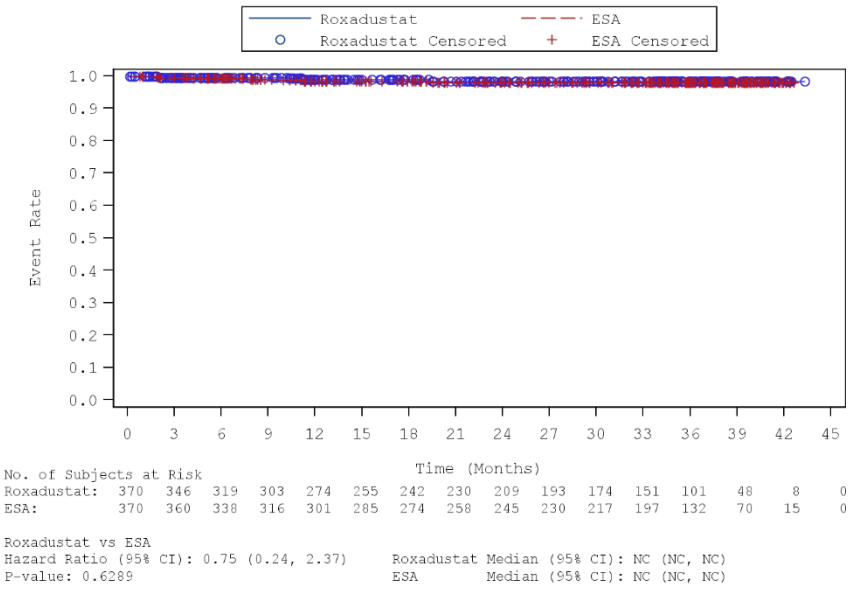


Abbildung Anhang 4G-941: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dickdarmpolyp“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

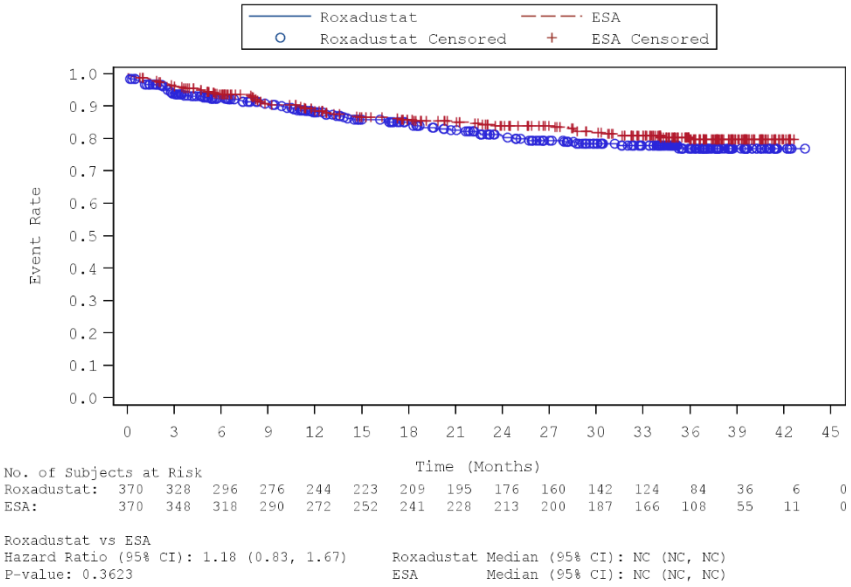


Abbildung Anhang 4G-942: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

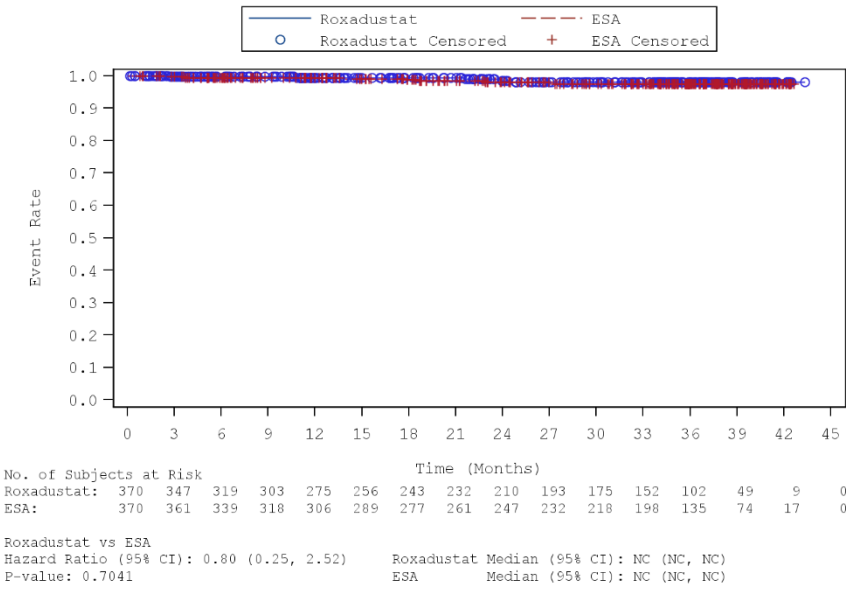


Abbildung Anhang 4G-943: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Rektalblutung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

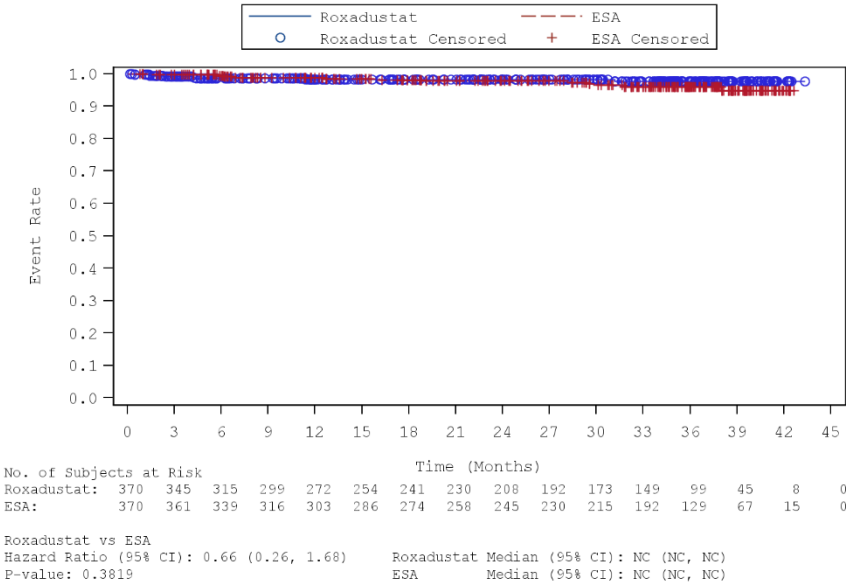


Abbildung Anhang 4G-944: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

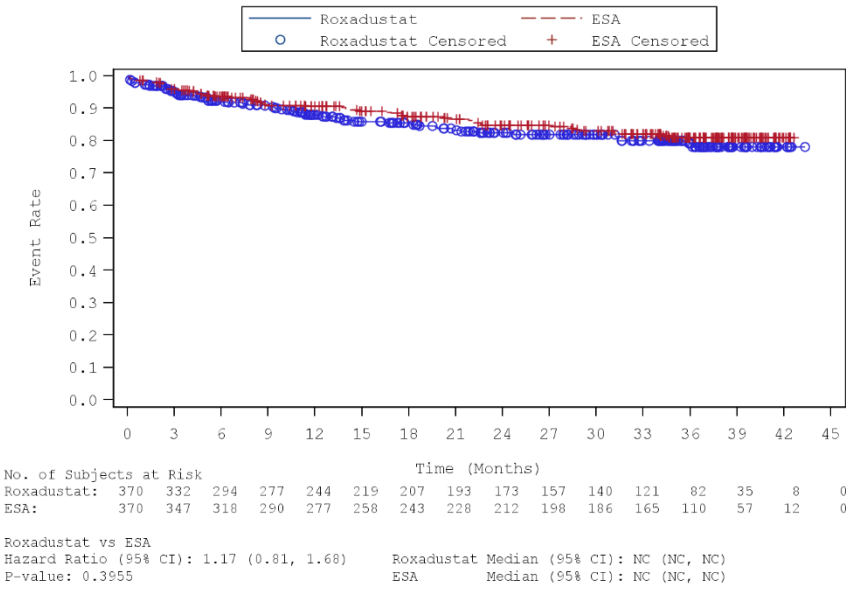


Abbildung Anhang 4G-945: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

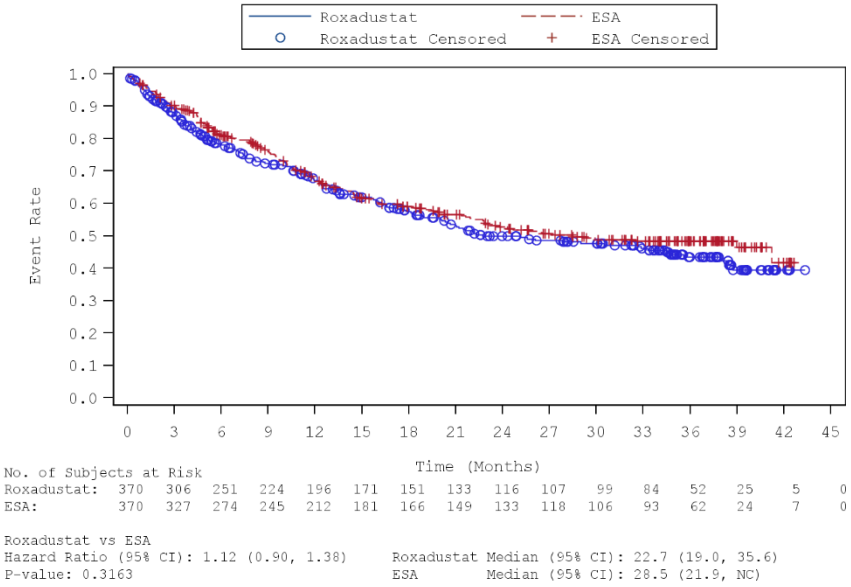


Abbildung Anhang 4G-946: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

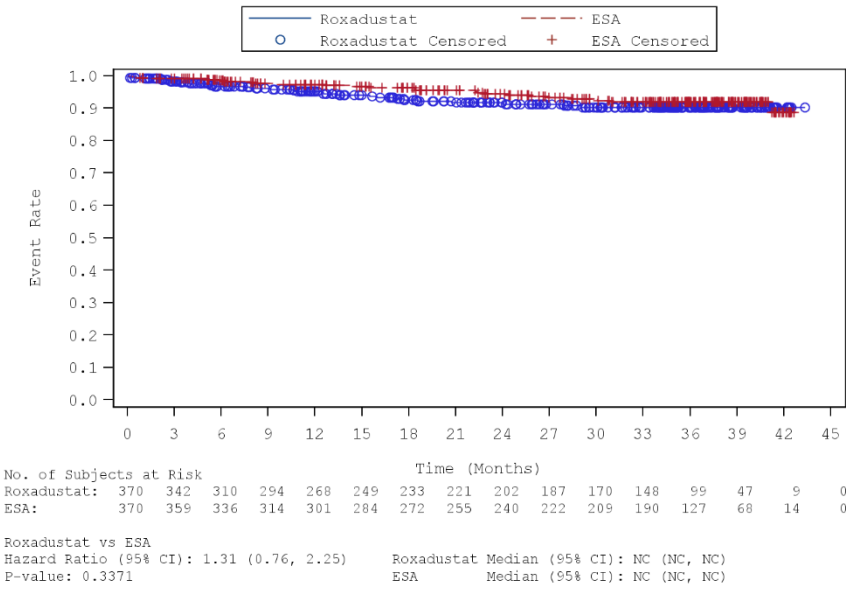


Abbildung Anhang 4G-947: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

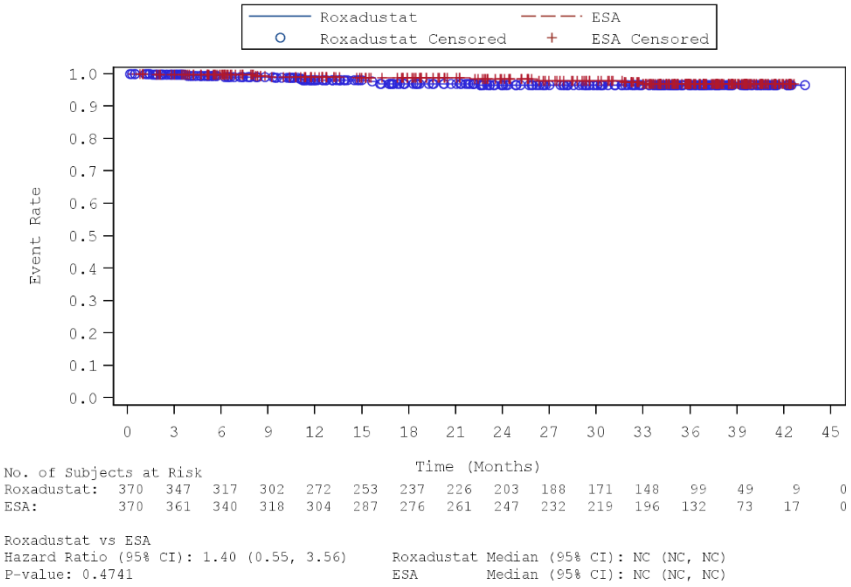


Abbildung Anhang 4G-948: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

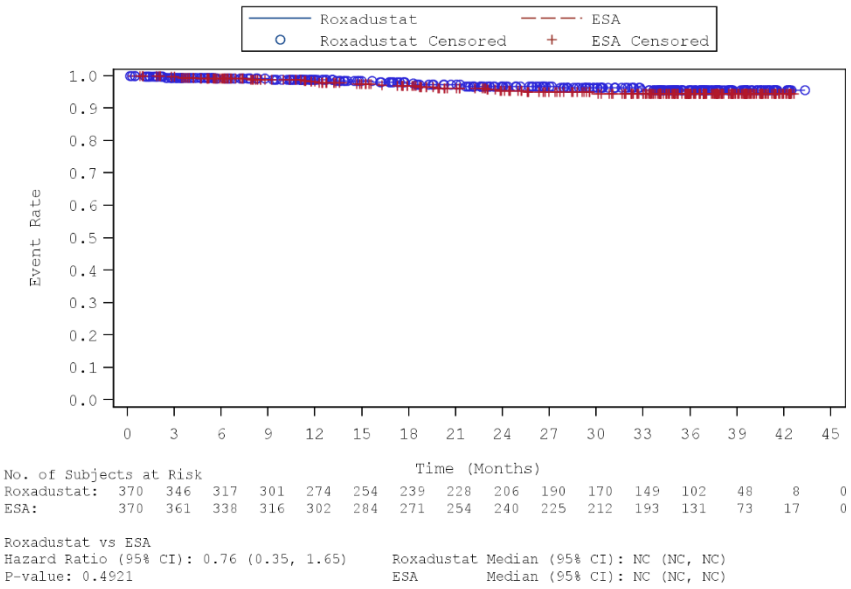


Abbildung Anhang 4G-949: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

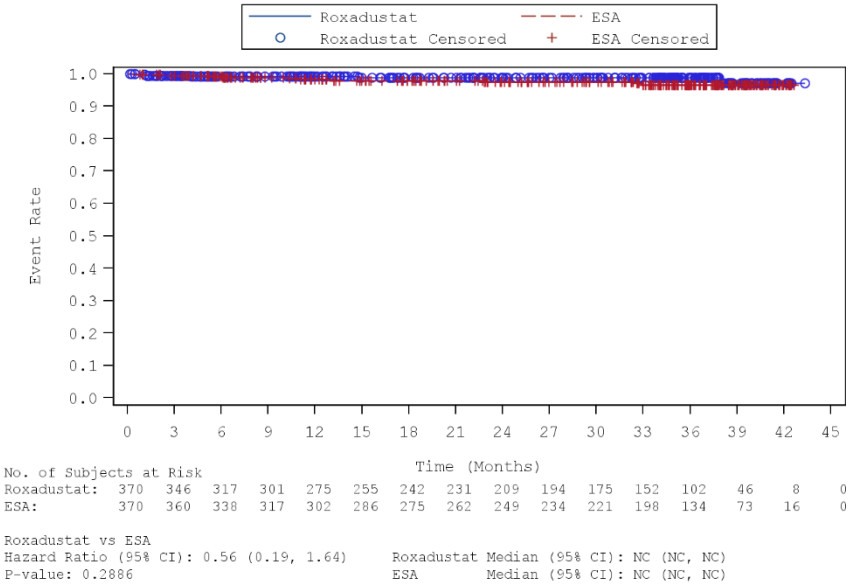


Abbildung Anhang 4G-950: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

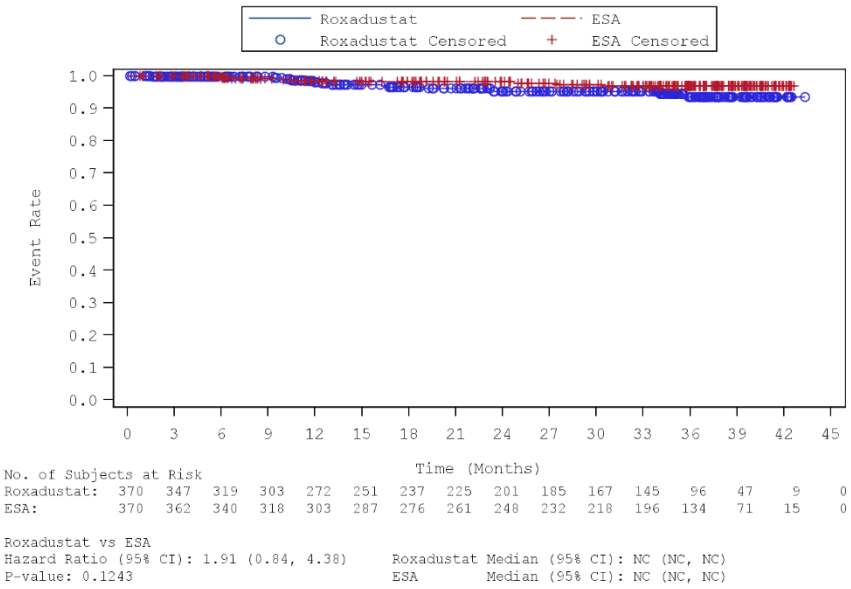


Abbildung Anhang 4G-951: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

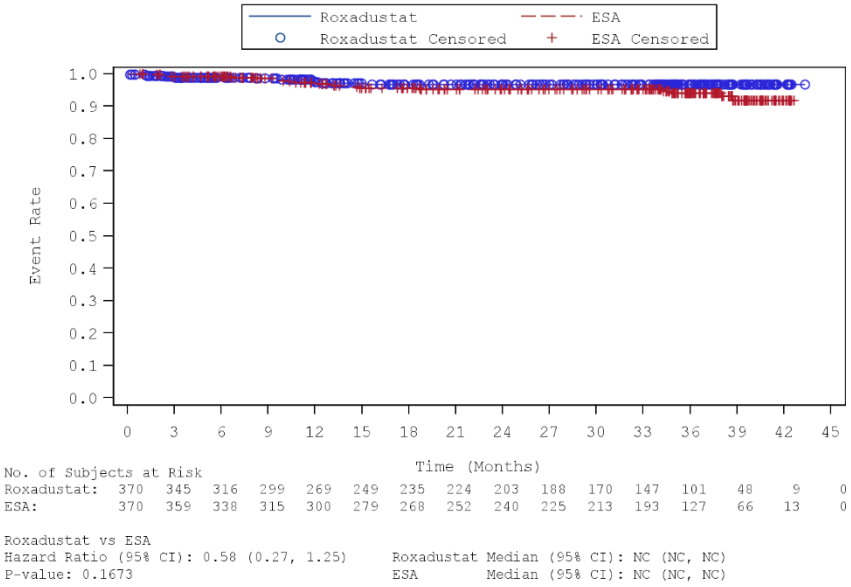


Abbildung Anhang 4G-952: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesichtsödem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

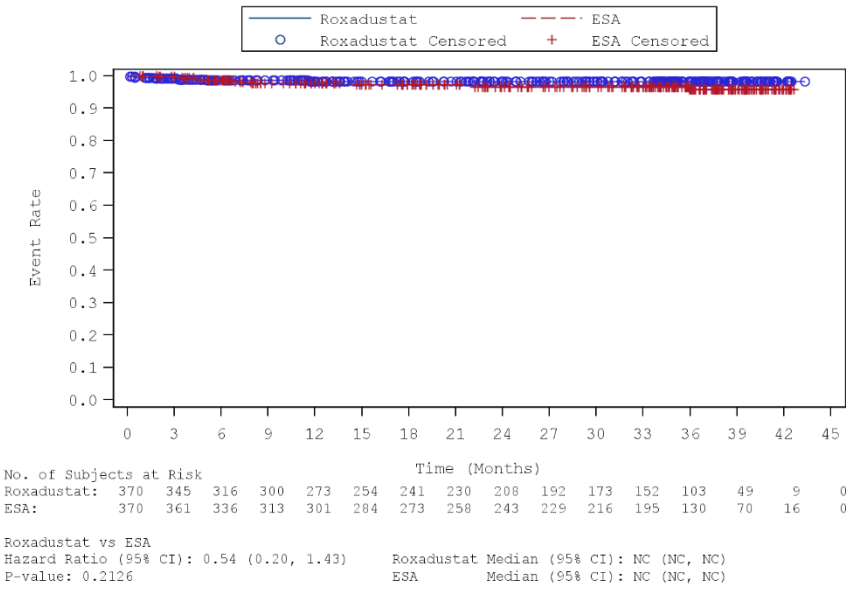


Abbildung Anhang 4G-953: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

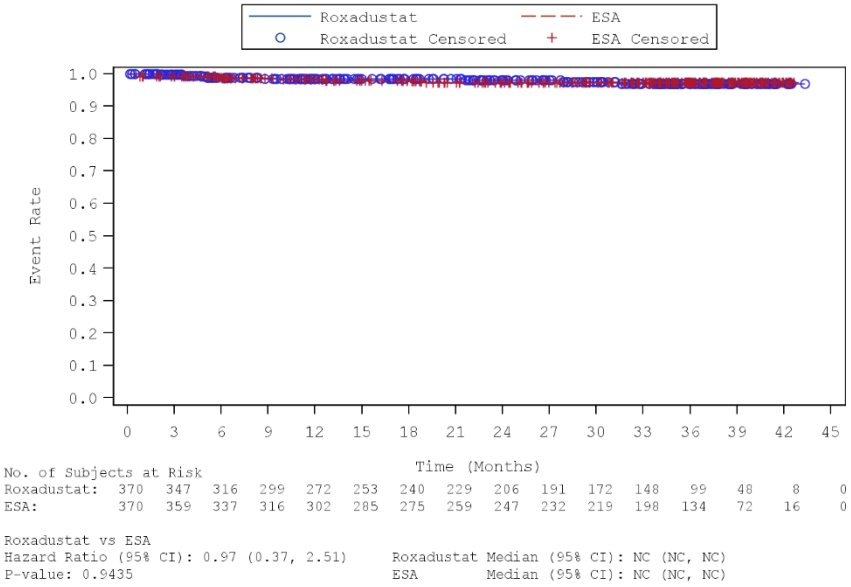


Abbildung Anhang 4G-954: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Grippeähnliche Erkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

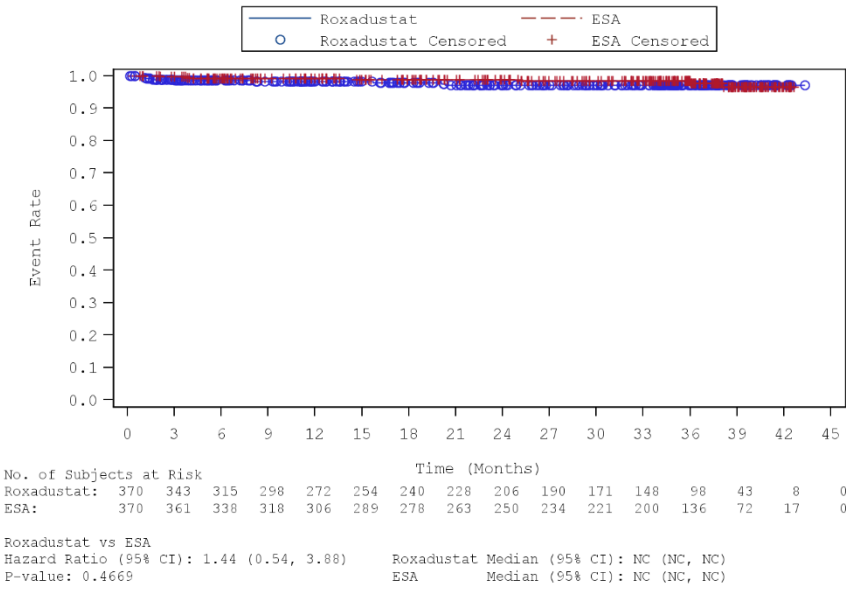


Abbildung Anhang 4G-955: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Unwohlsein“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

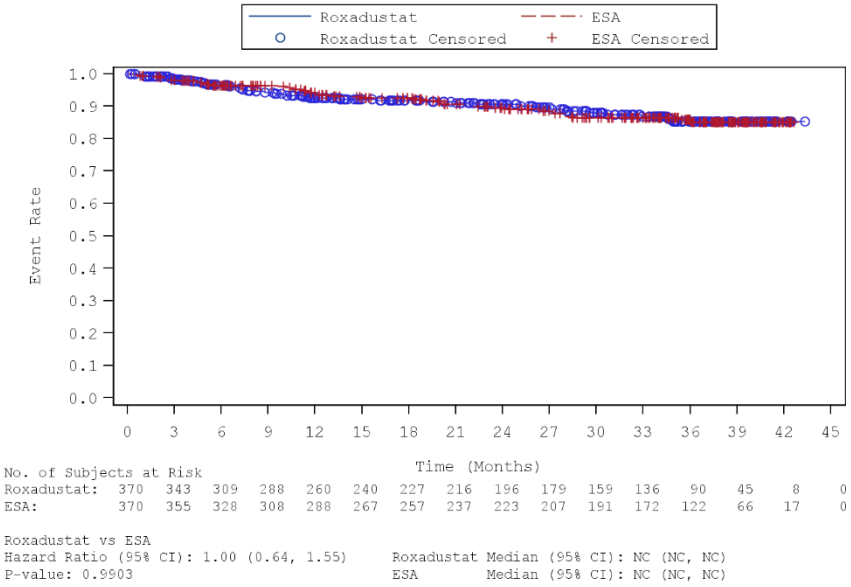


Abbildung Anhang 4G-956: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

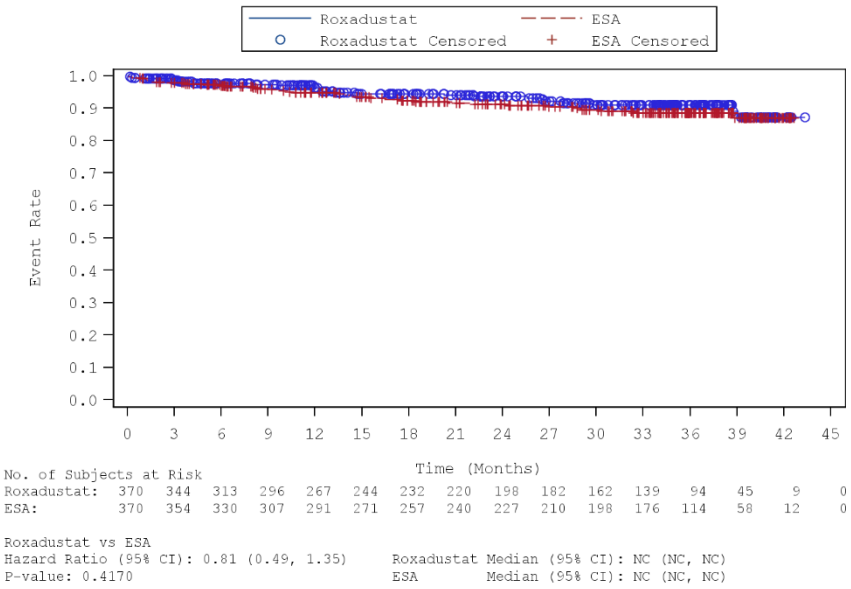


Abbildung Anhang 4G-957: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

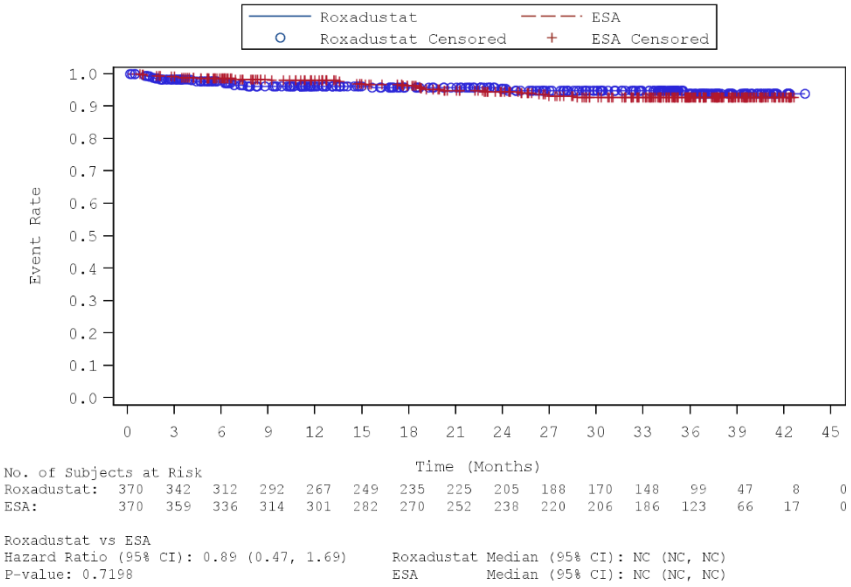


Abbildung Anhang 4G-958: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

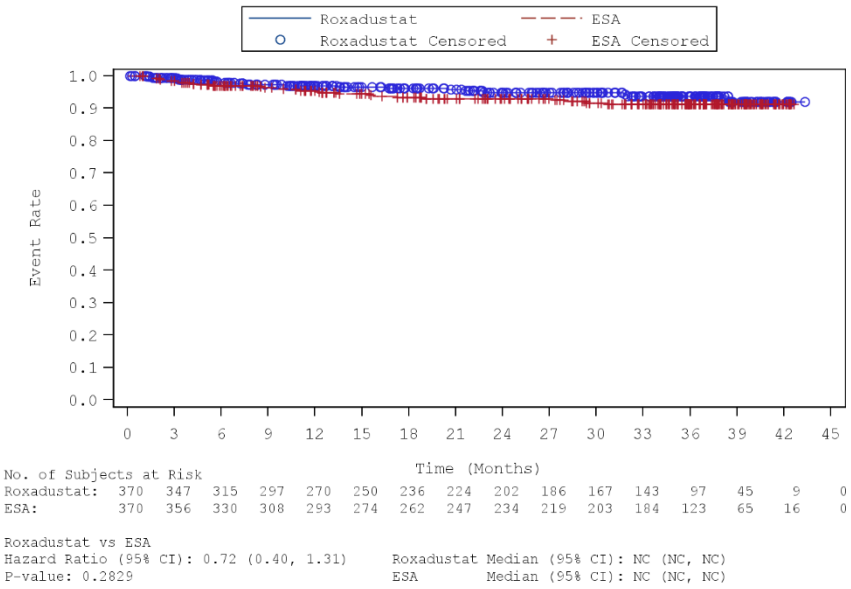


Abbildung Anhang 4G-959: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

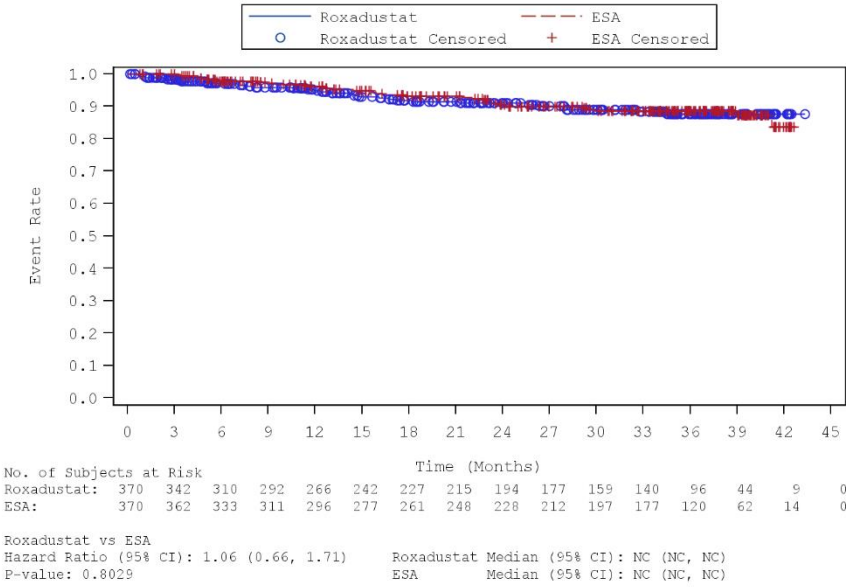


Abbildung Anhang 4G-960: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

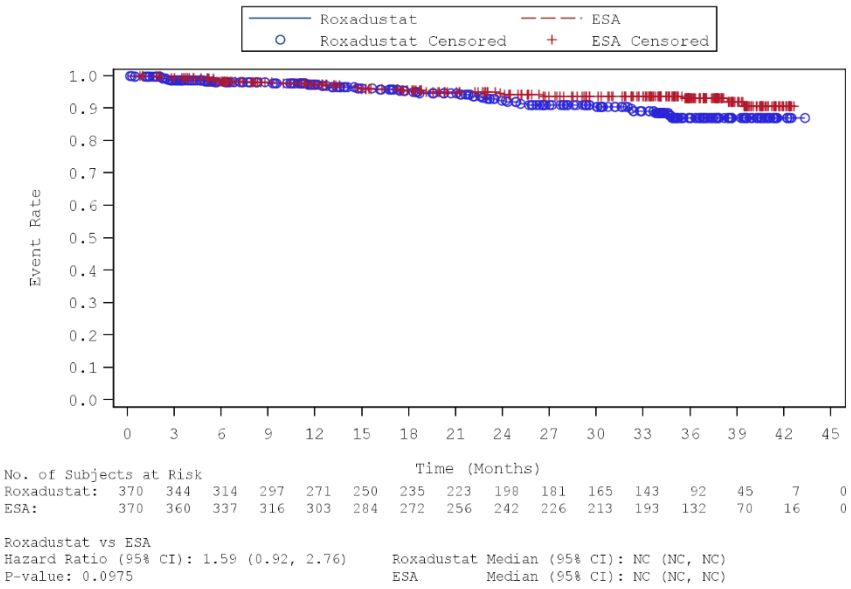


Abbildung Anhang 4G-961: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

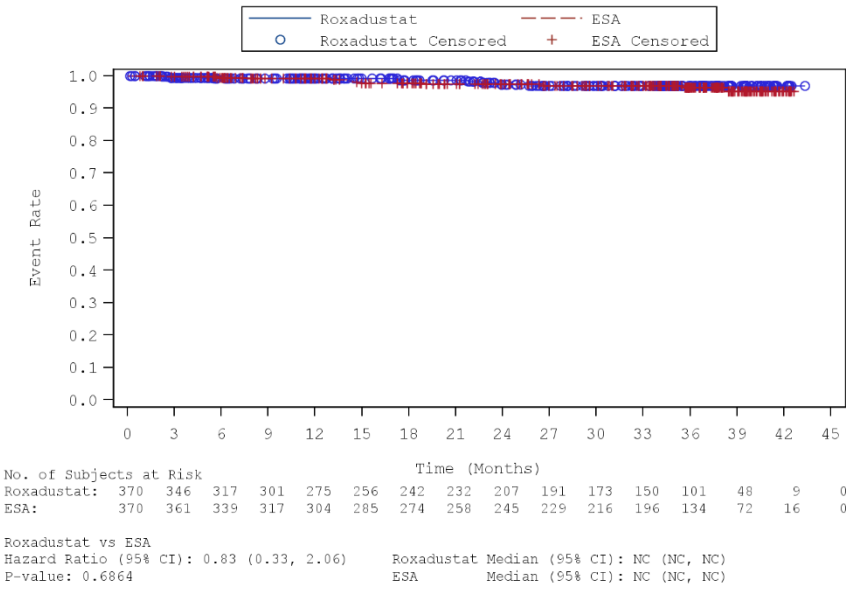


Abbildung Anhang 4G-962: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Cholelithiasis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

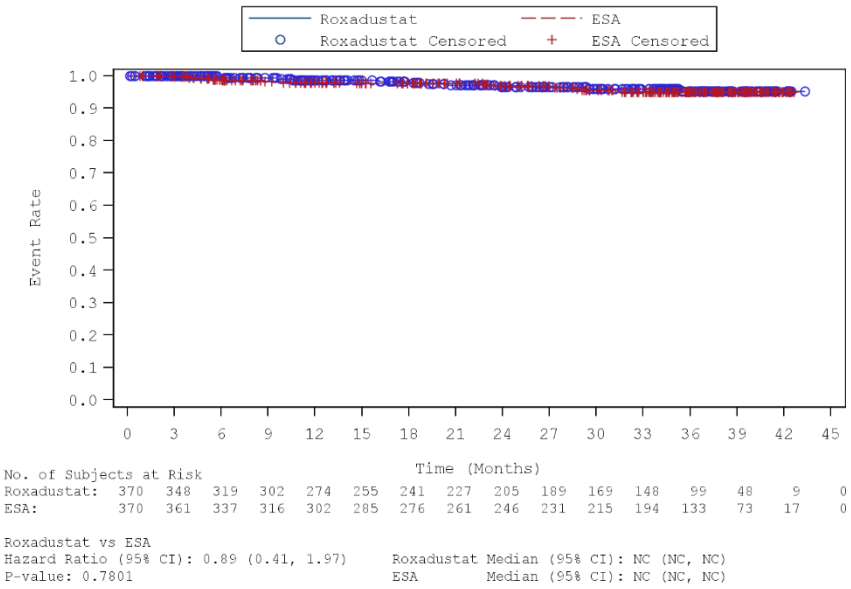


Abbildung Anhang 4G-963: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

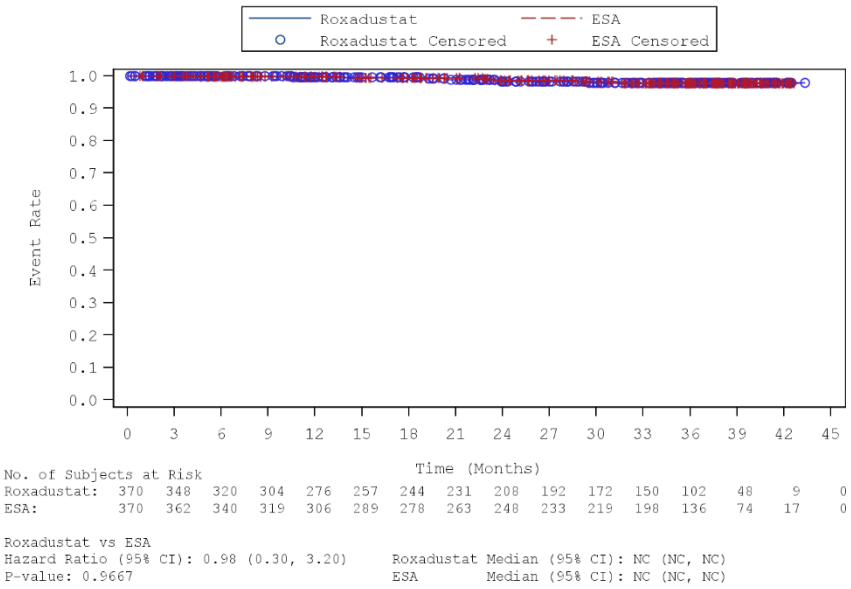


Abbildung Anhang 4G-964: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jahreszeitbedingte Allergie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

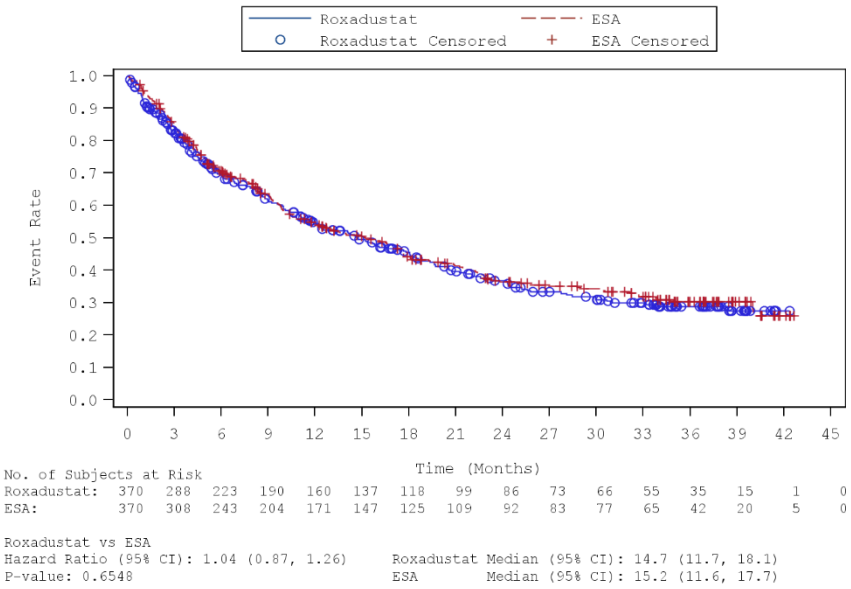


Abbildung Anhang 4G-965: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

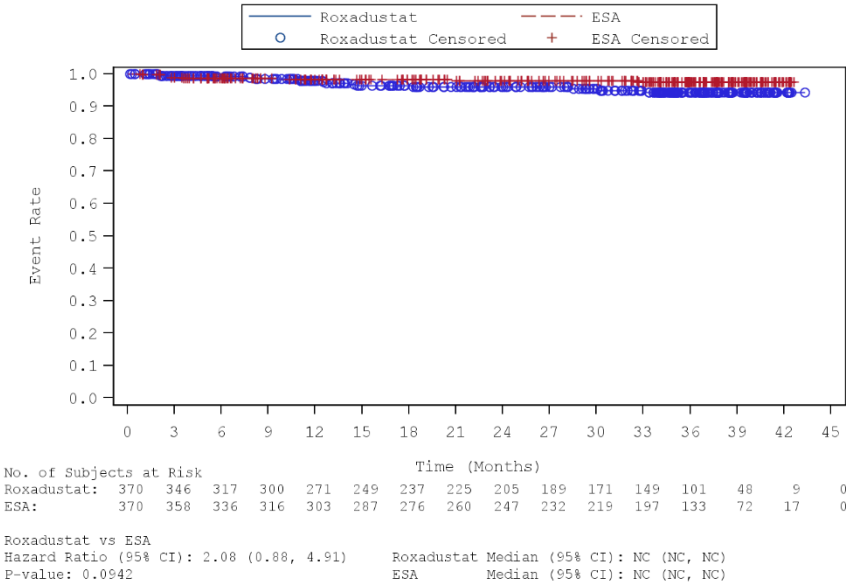


Abbildung Anhang 4G-966: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

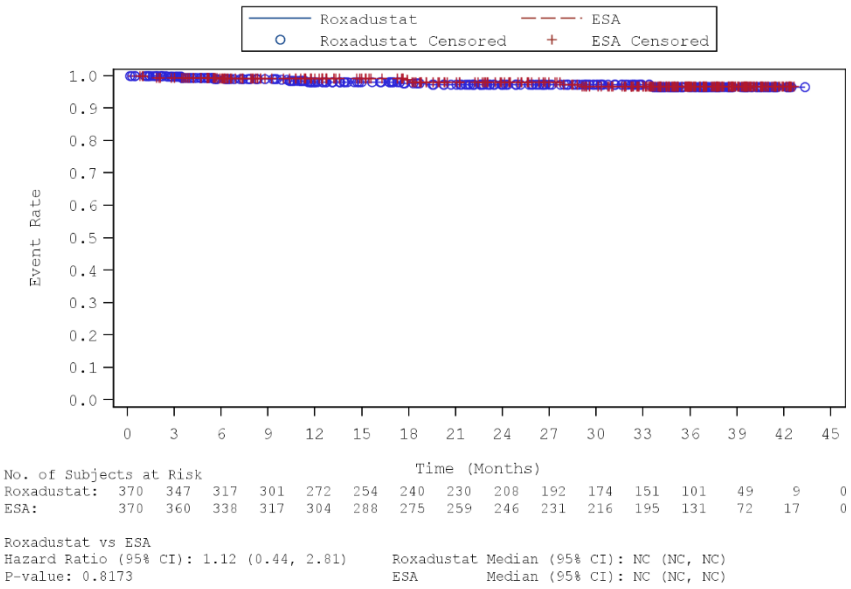


Abbildung Anhang 4G-967: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

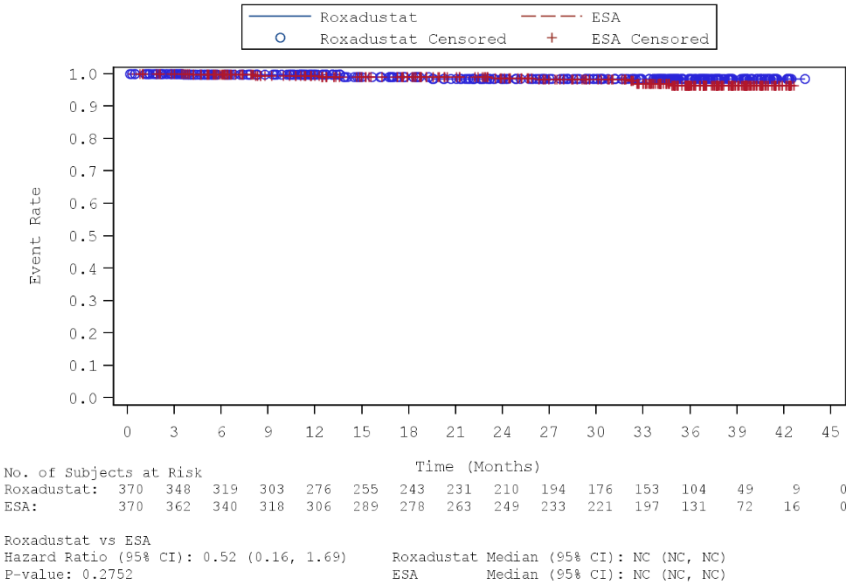


Abbildung Anhang 4G-968: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakteriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

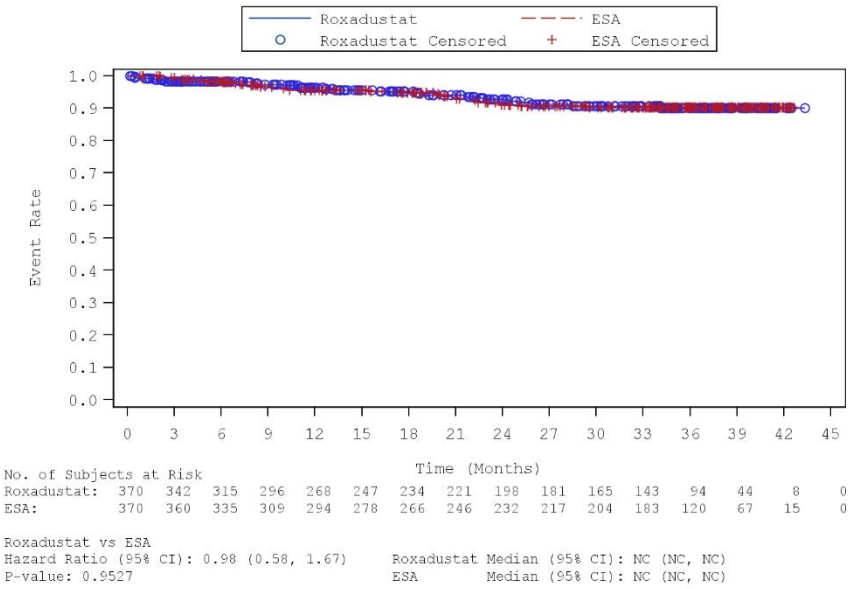


Abbildung Anhang 4G-969: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

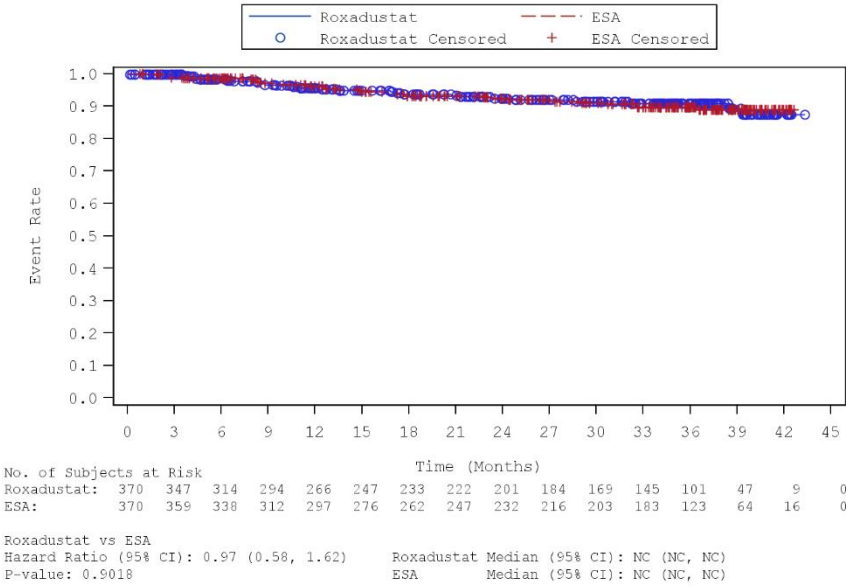


Abbildung Anhang 4G-970: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zellulitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

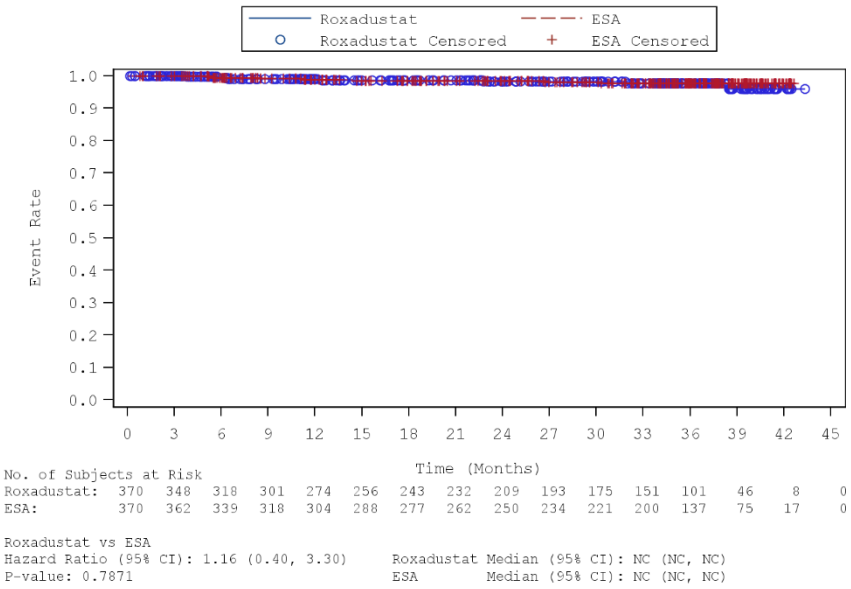


Abbildung Anhang 4G-971: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Clostridium difficile-Kolitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

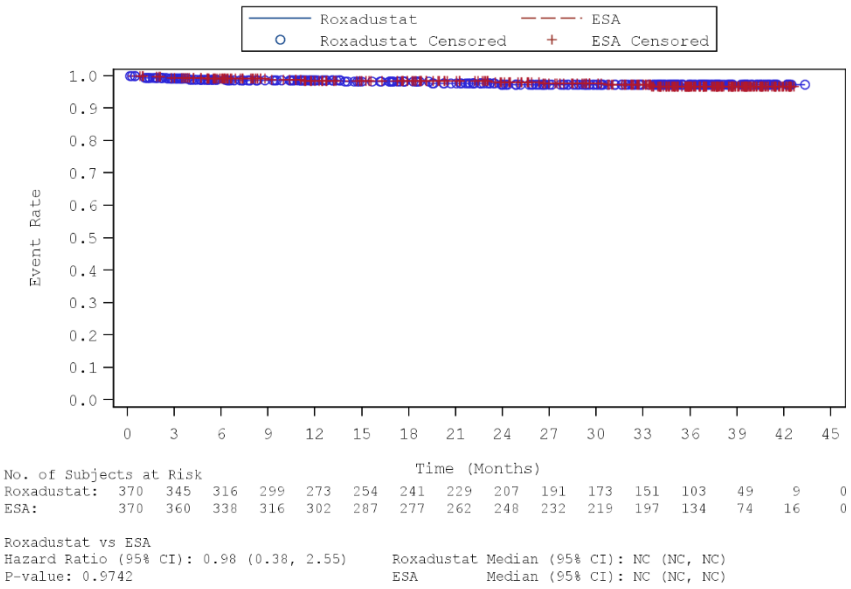


Abbildung Anhang 4G-972: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

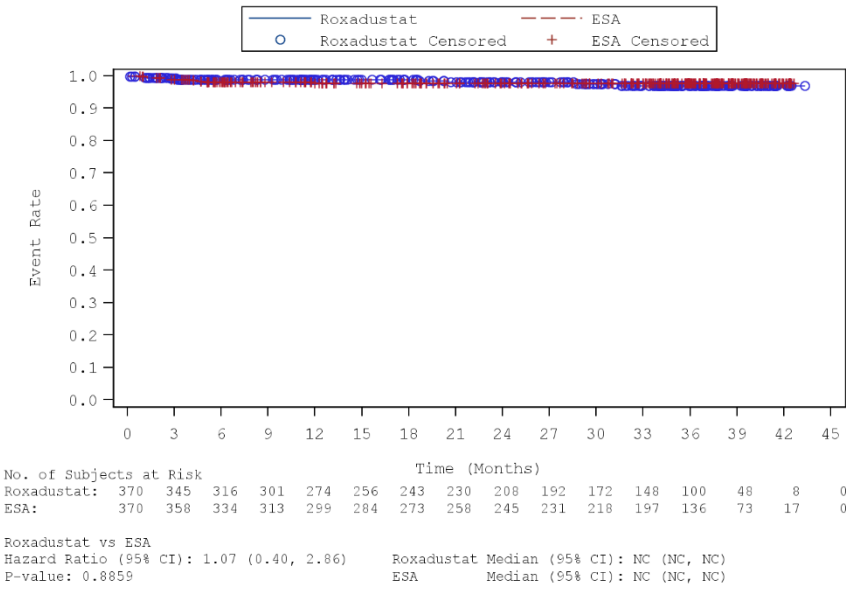


Abbildung Anhang 4G-973: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Divertikulitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

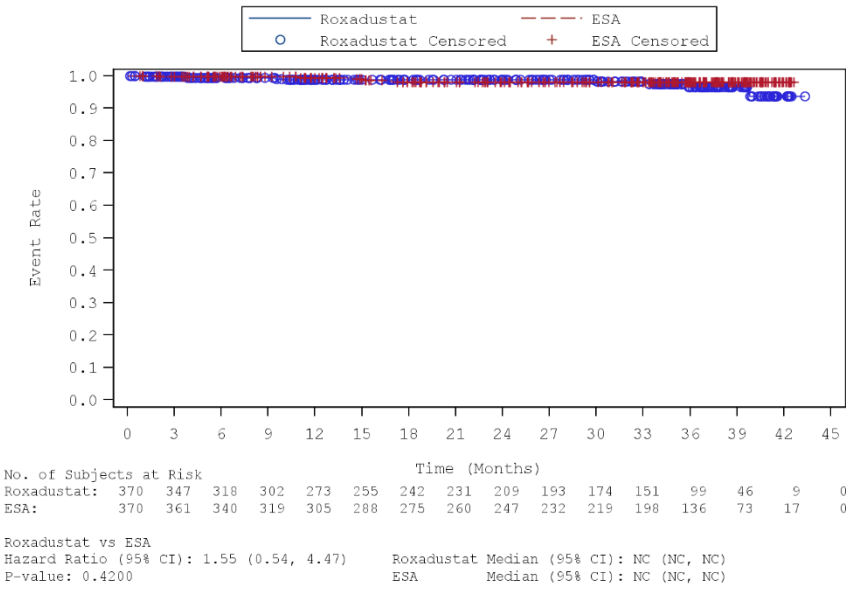


Abbildung Anhang 4G-974: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Ohreninfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

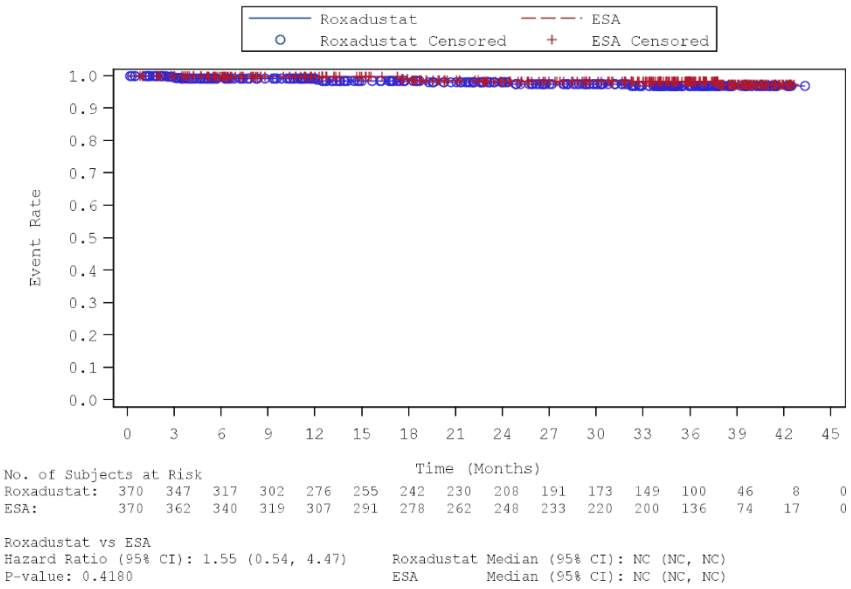


Abbildung Anhang 4G-975: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Furunkel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

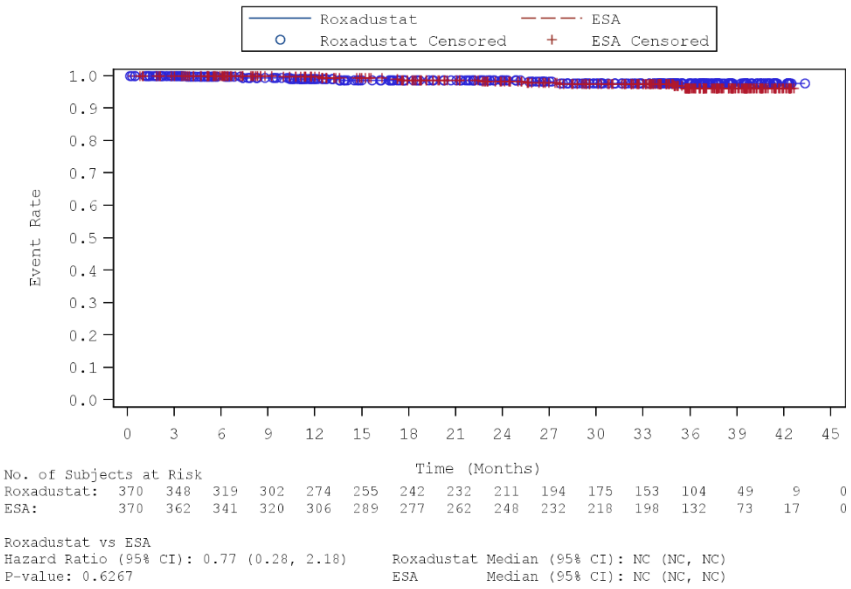


Abbildung Anhang 4G-976: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

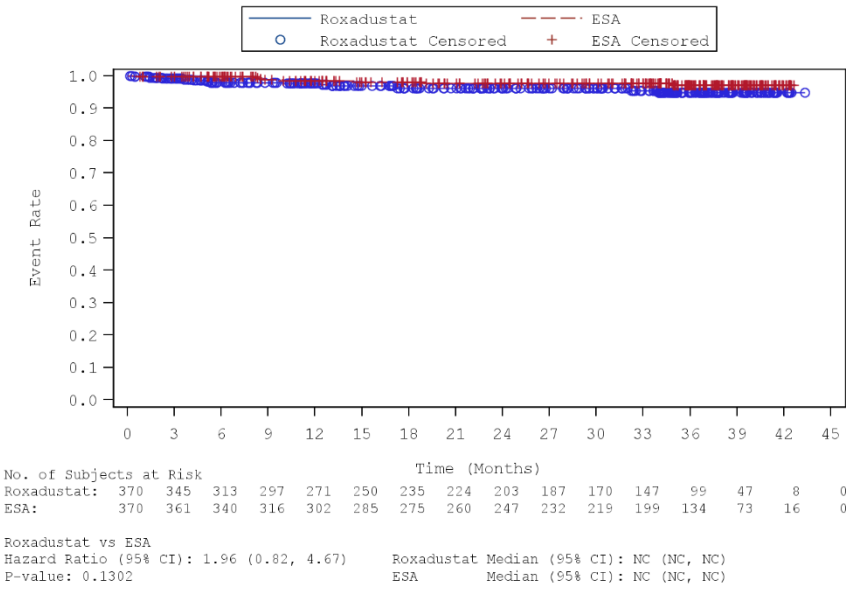


Abbildung Anhang 4G-977: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

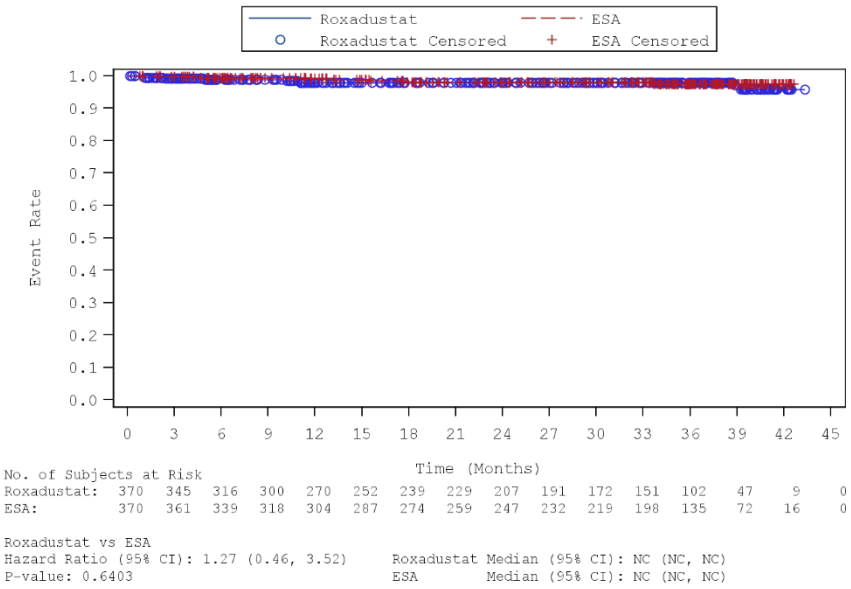


Abbildung Anhang 4G-978: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Gastroenteritis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

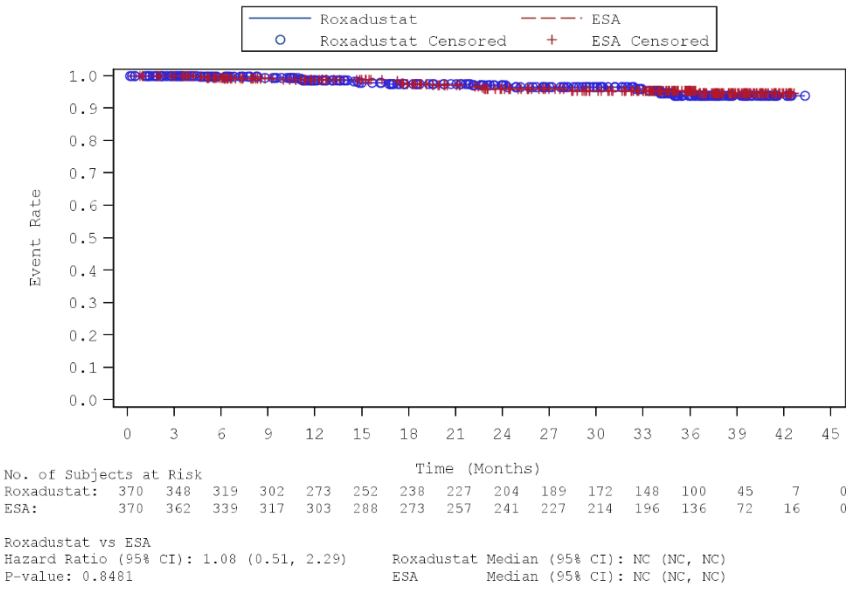


Abbildung Anhang 4G-979: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

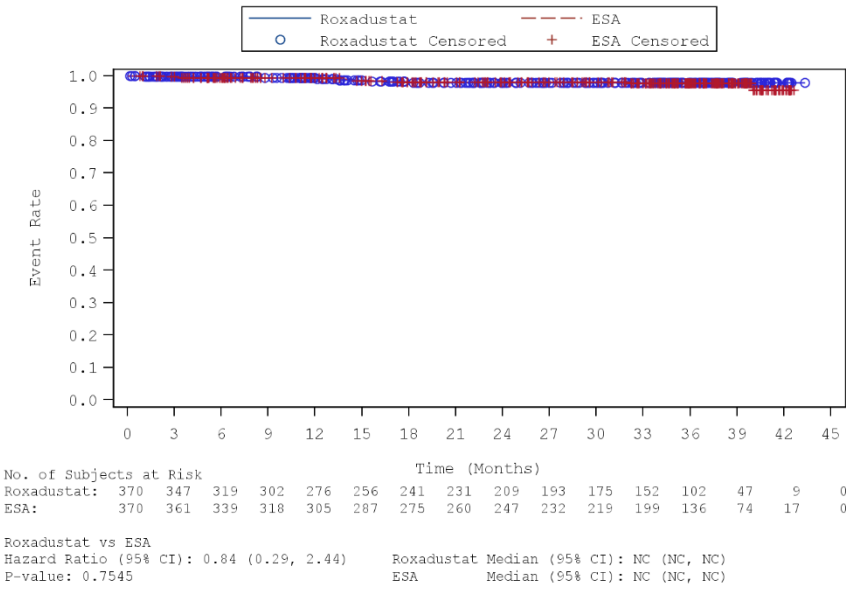


Abbildung Anhang 4G-980: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion lokalisiert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

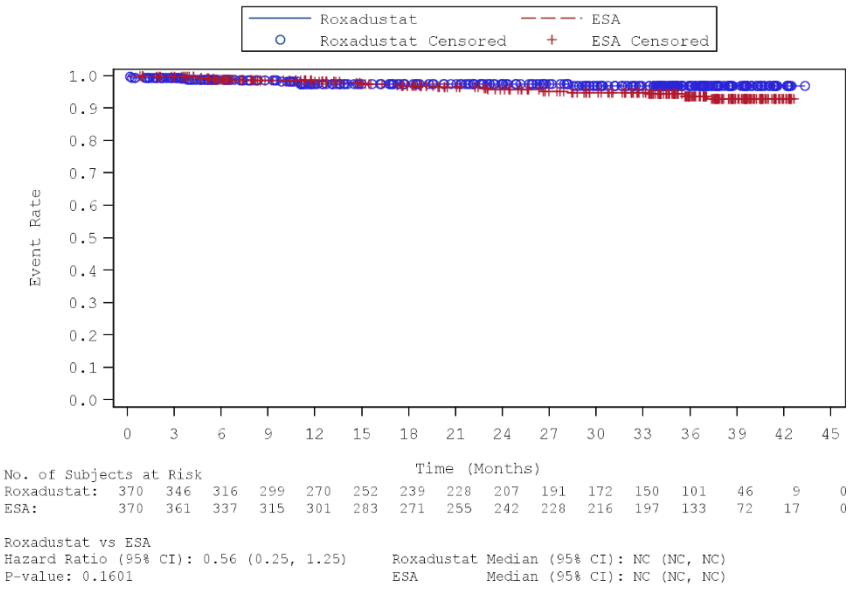


Abbildung Anhang 4G-981: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Osteomyelitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

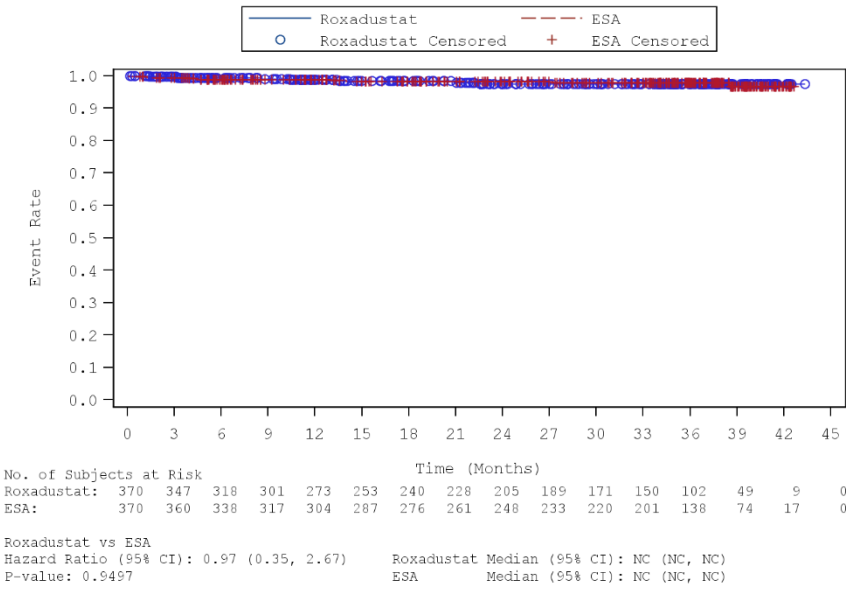


Abbildung Anhang 4G-982: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

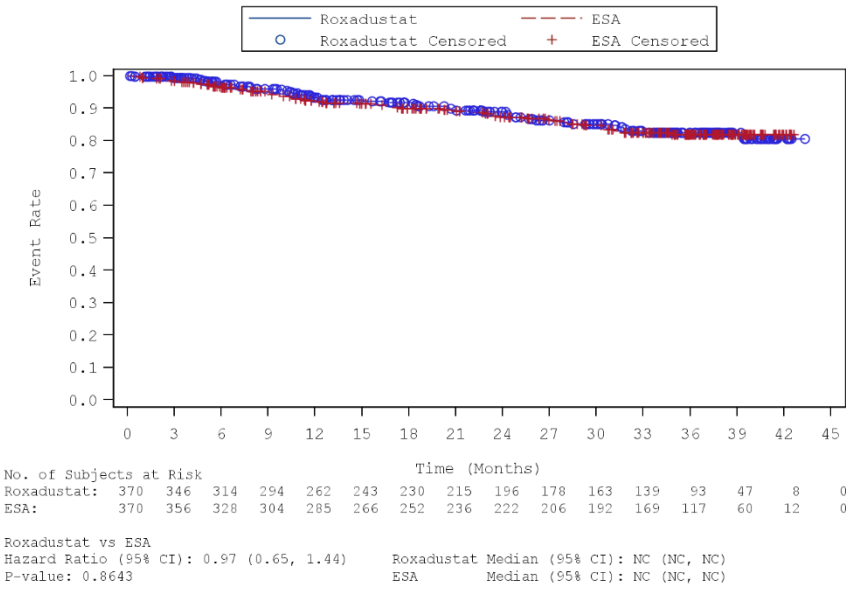


Abbildung Anhang 4G-983: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

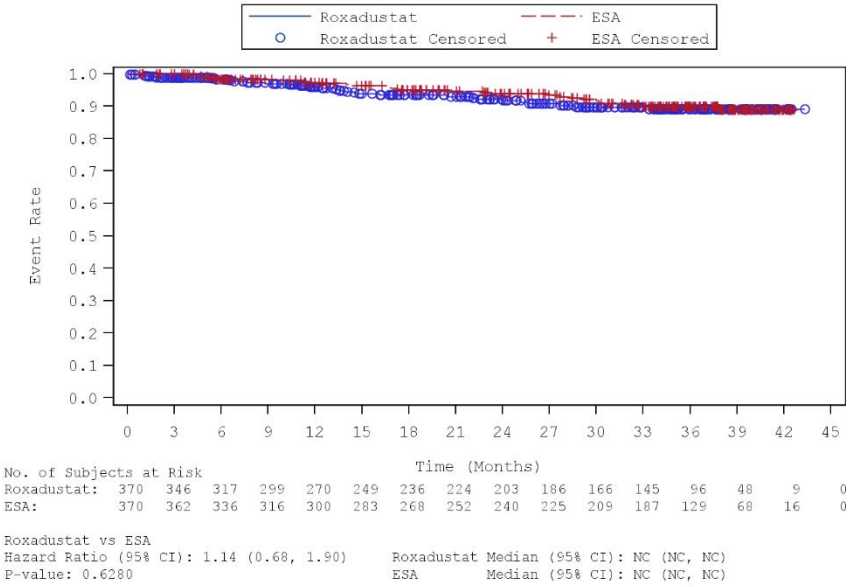


Abbildung Anhang 4G-984: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

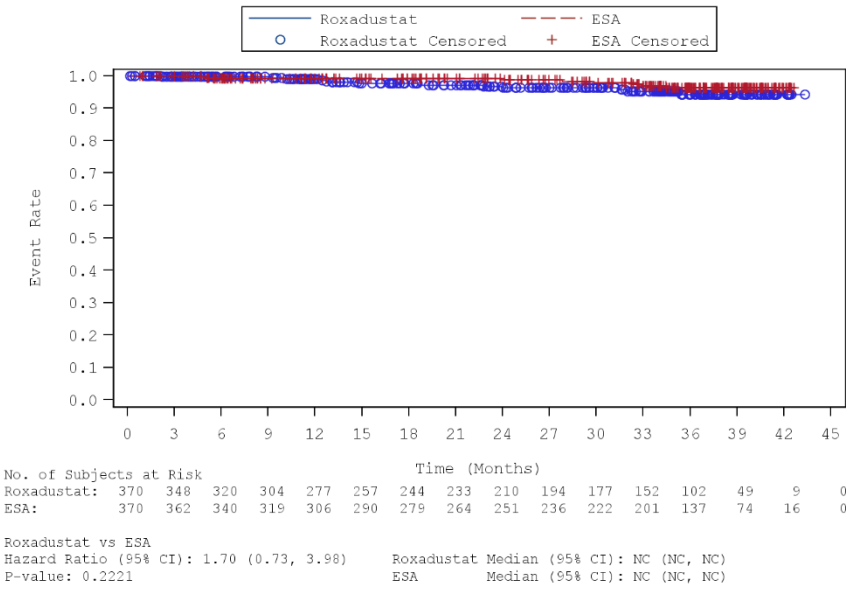


Abbildung Anhang 4G-985: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Septischer Schock“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

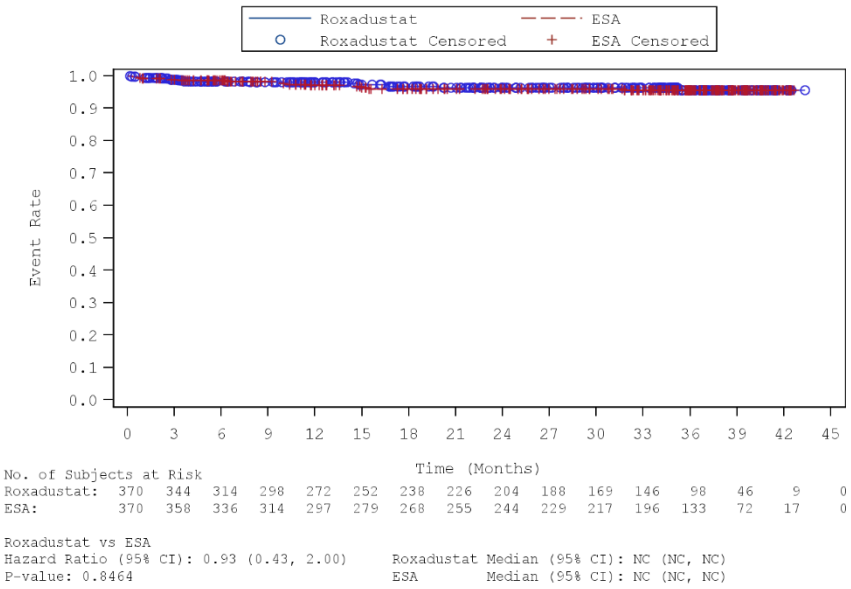


Abbildung Anhang 4G-986: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

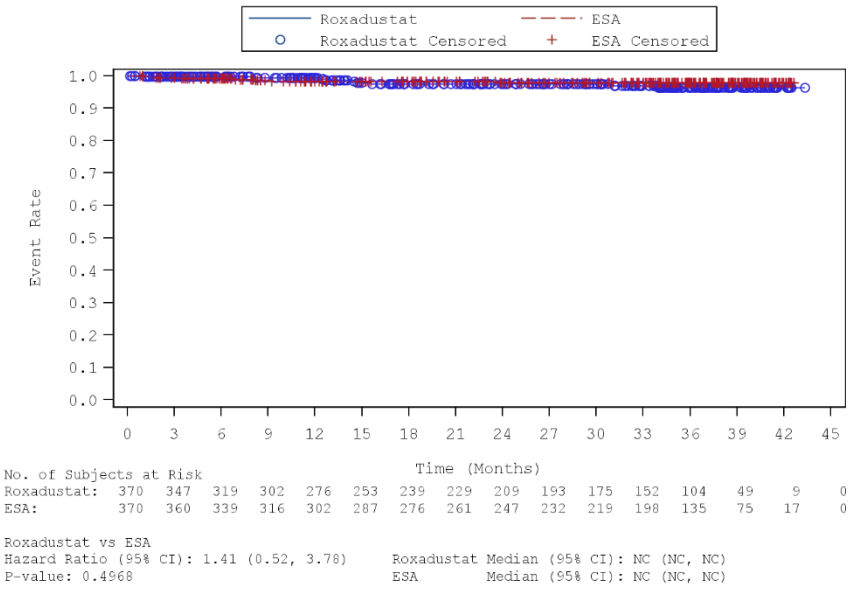


Abbildung Anhang 4G-987: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Staphylokokken-Bakteriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

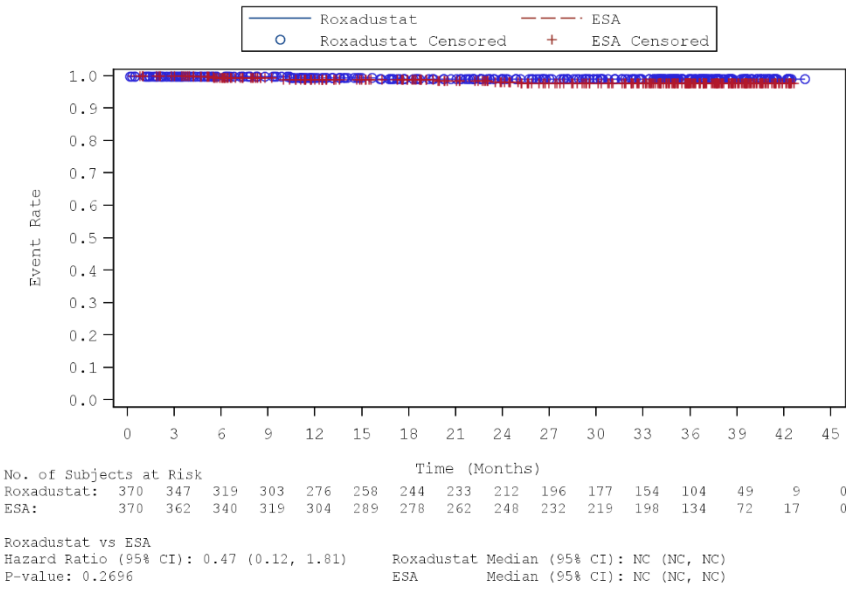


Abbildung Anhang 4G-988: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Staphylokokkeninfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

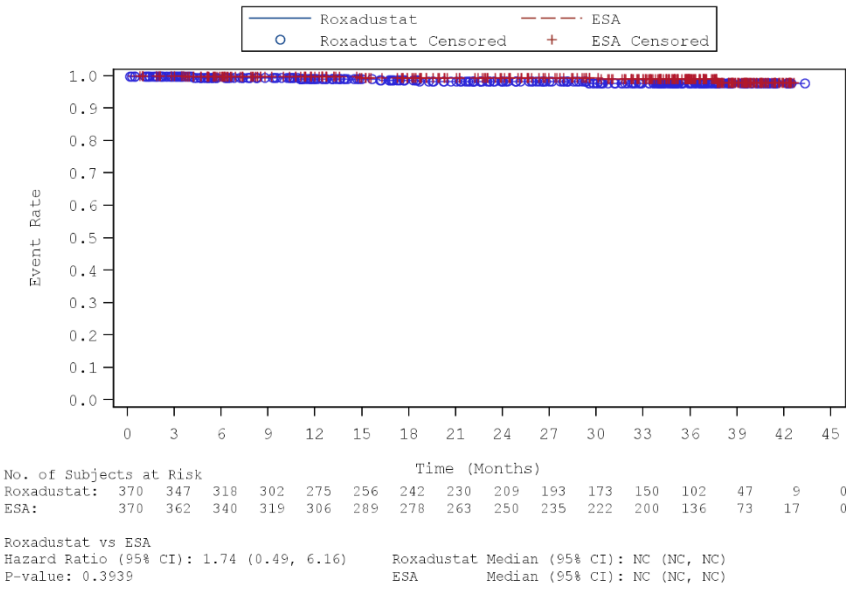


Abbildung Anhang 4G-989: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subkutaner Abszess“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

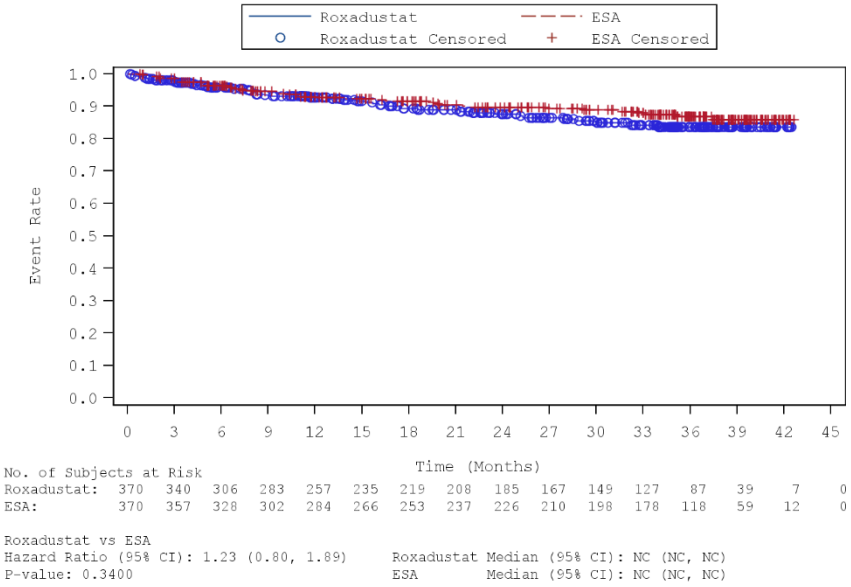


Abbildung Anhang 4G-990: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

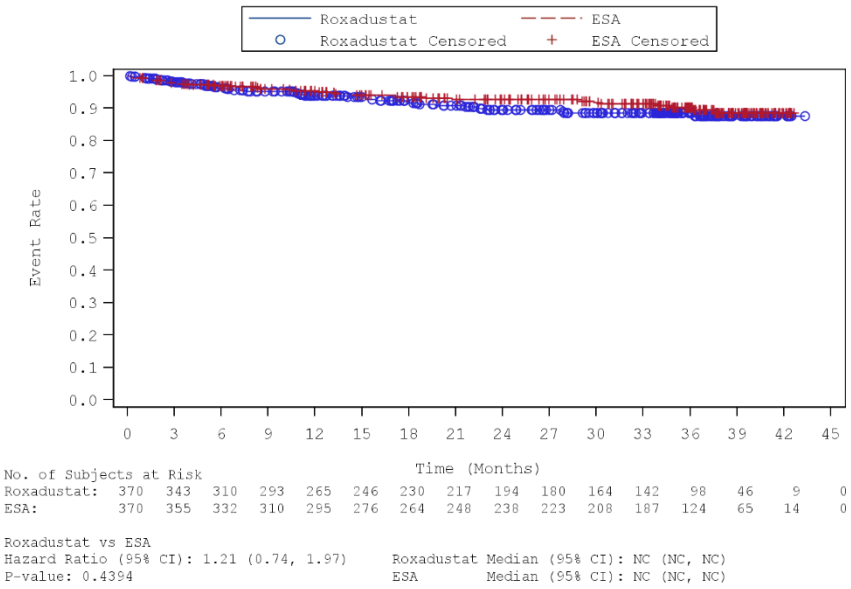


Abbildung Anhang 4G-991: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

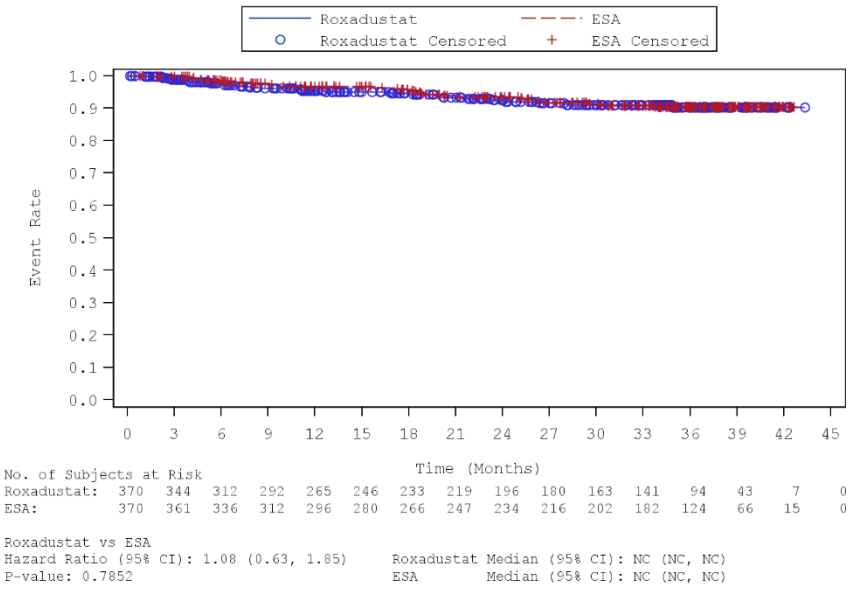


Abbildung Anhang 4G-992: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

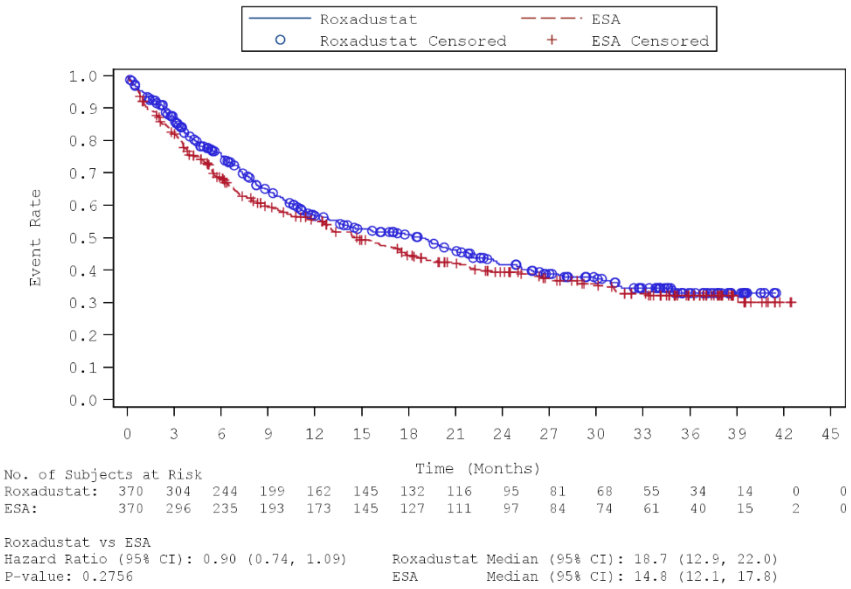


Abbildung Anhang 4G-993: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

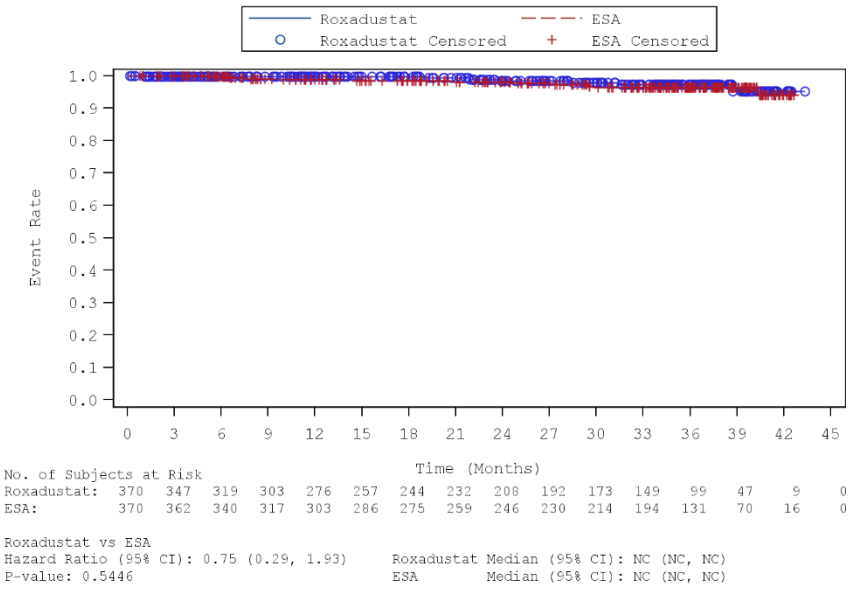


Abbildung Anhang 4G-994: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Aneurysma einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

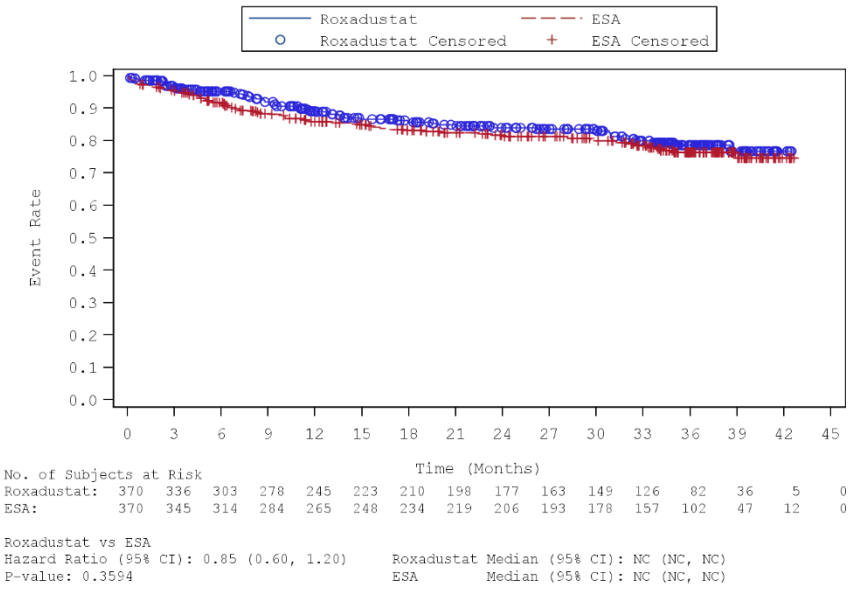


Abbildung Anhang 4G-995: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

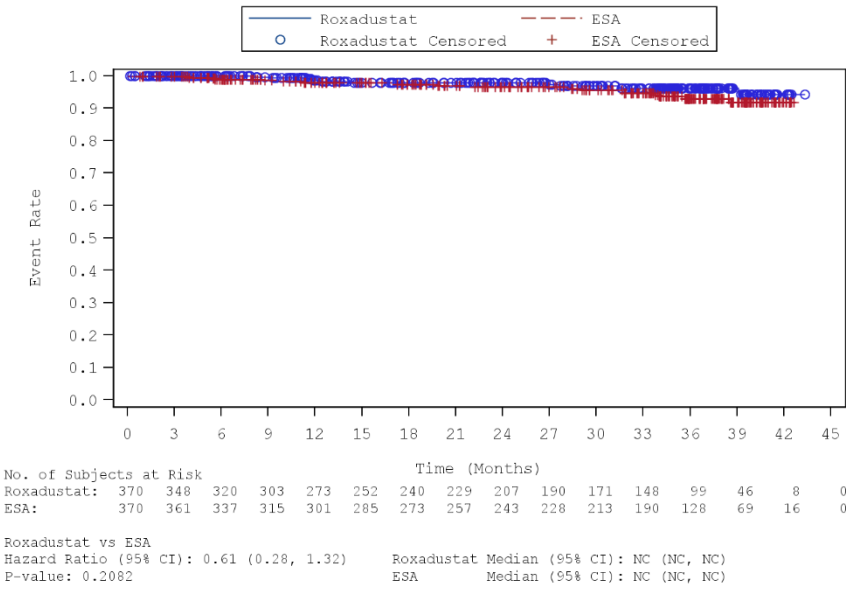


Abbildung Anhang 4G-996: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

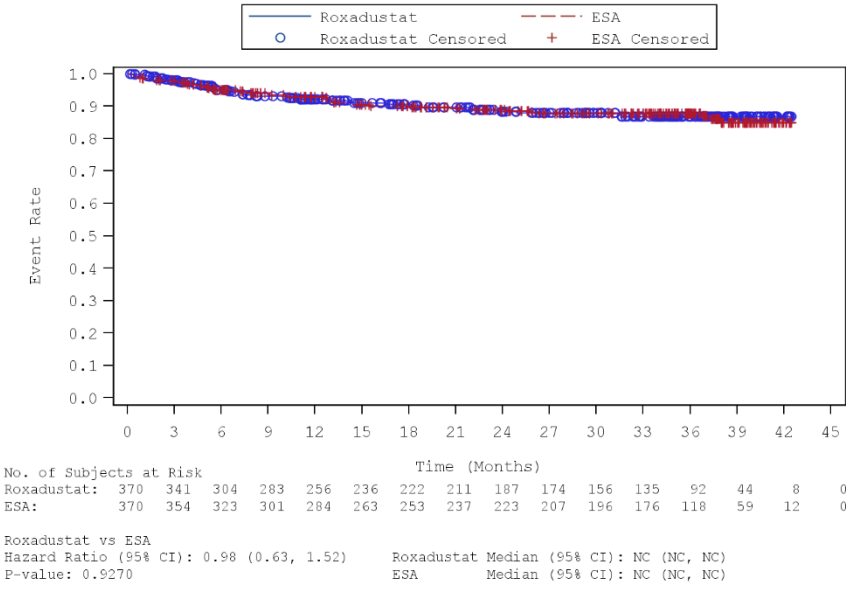


Abbildung Anhang 4G-997: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

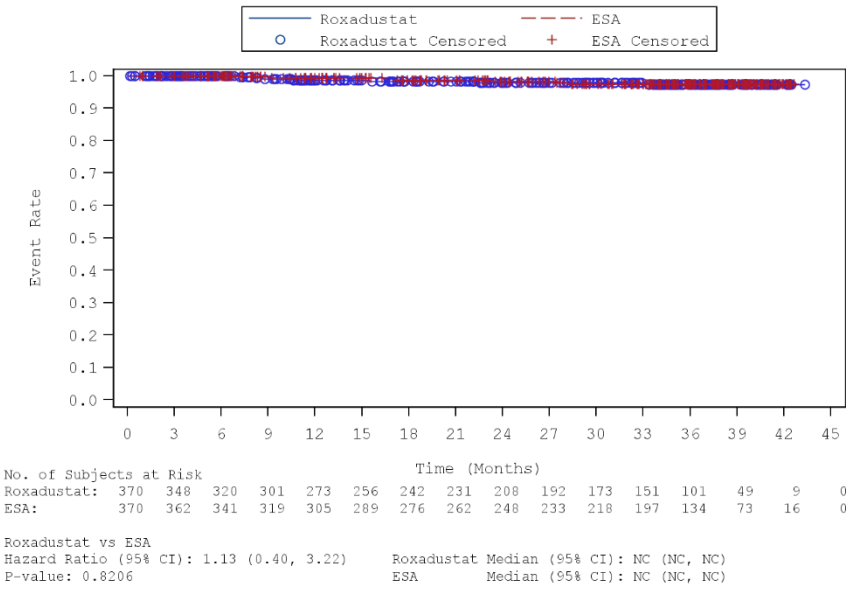


Abbildung Anhang 4G-998: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

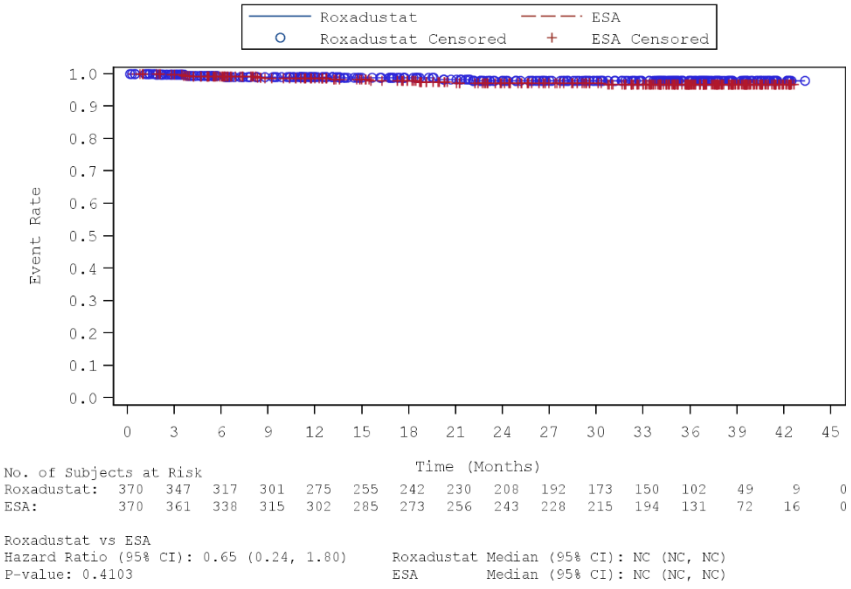


Abbildung Anhang 4G-999: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Stenose an der arteriovenösen Implantatstelle“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

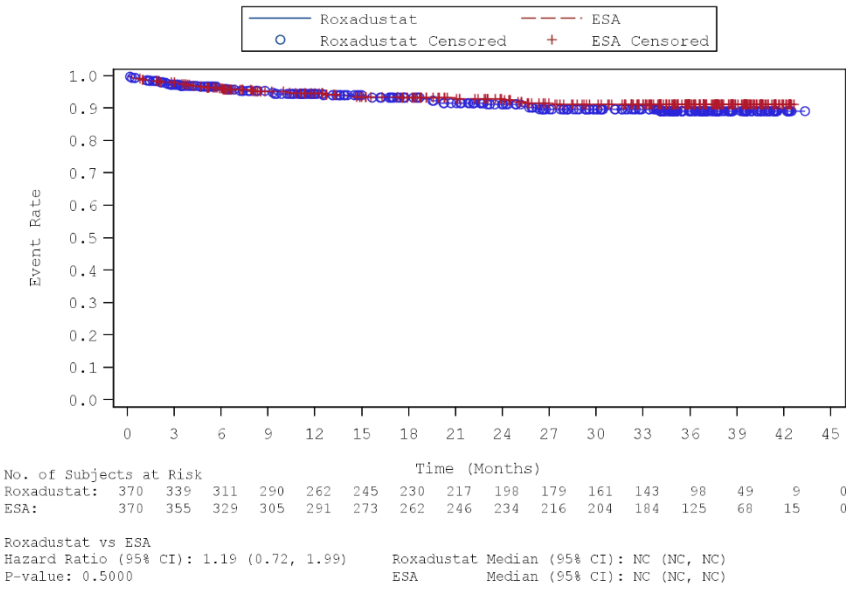


Abbildung Anhang 4G-1000: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

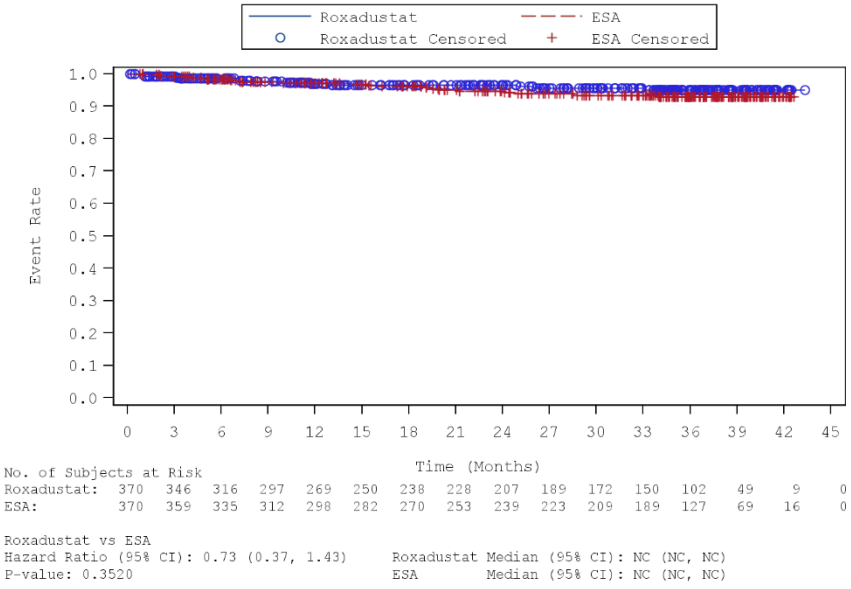


Abbildung Anhang 4G-1001: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

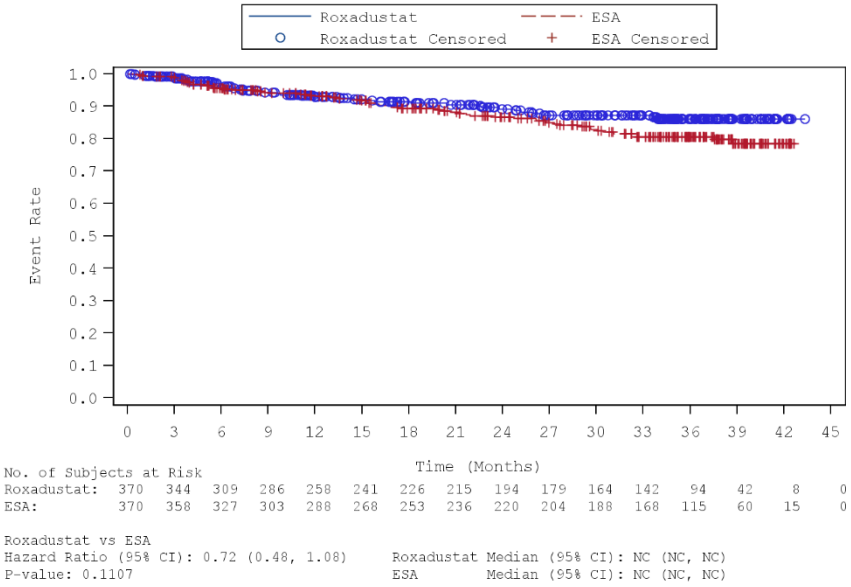


Abbildung Anhang 4G-1002: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

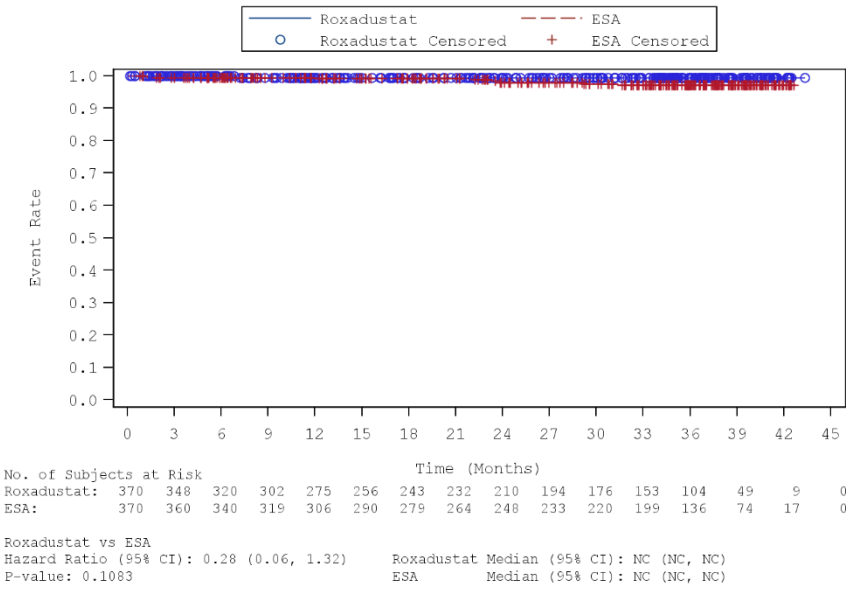


Abbildung Anhang 4G-1003: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Oberschenkelfraktur“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

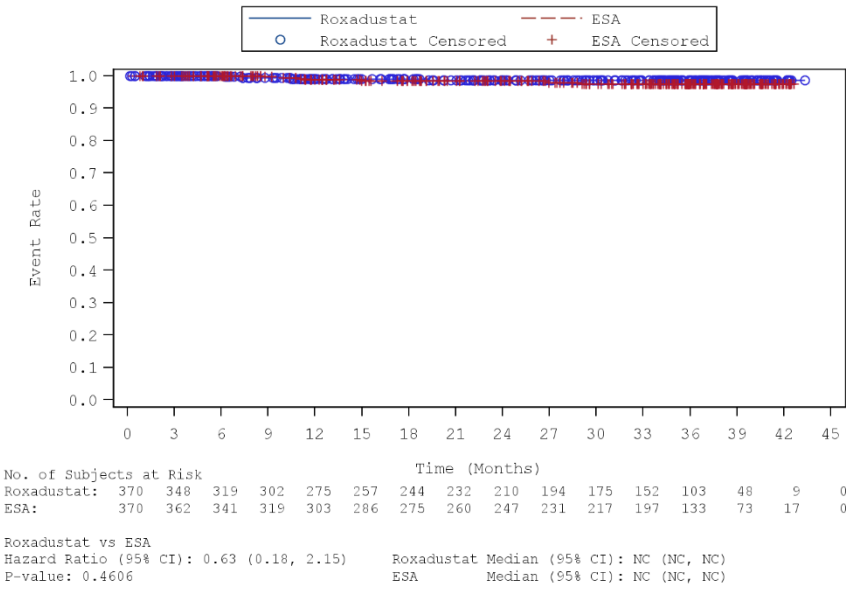


Abbildung Anhang 4G-1004: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kopfverletzung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

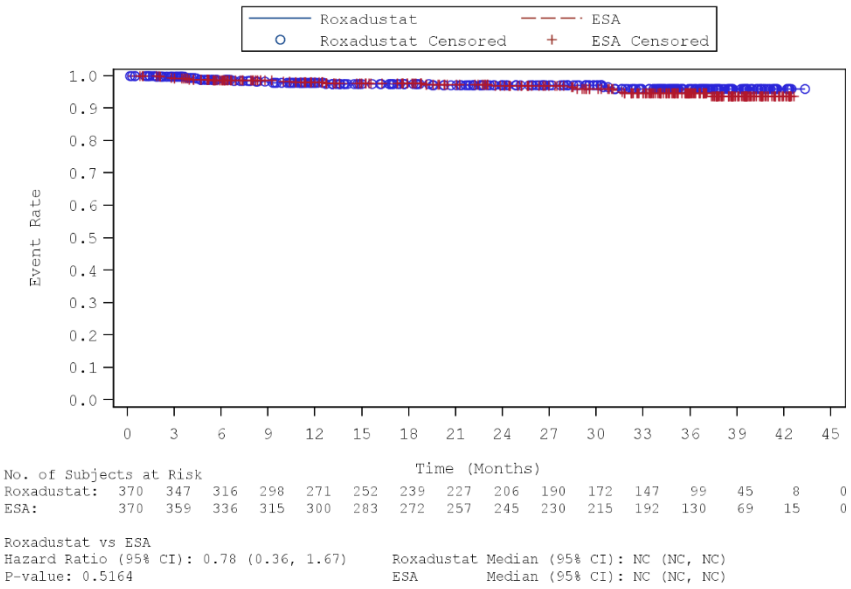


Abbildung Anhang 4G-1005: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Risswunde“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

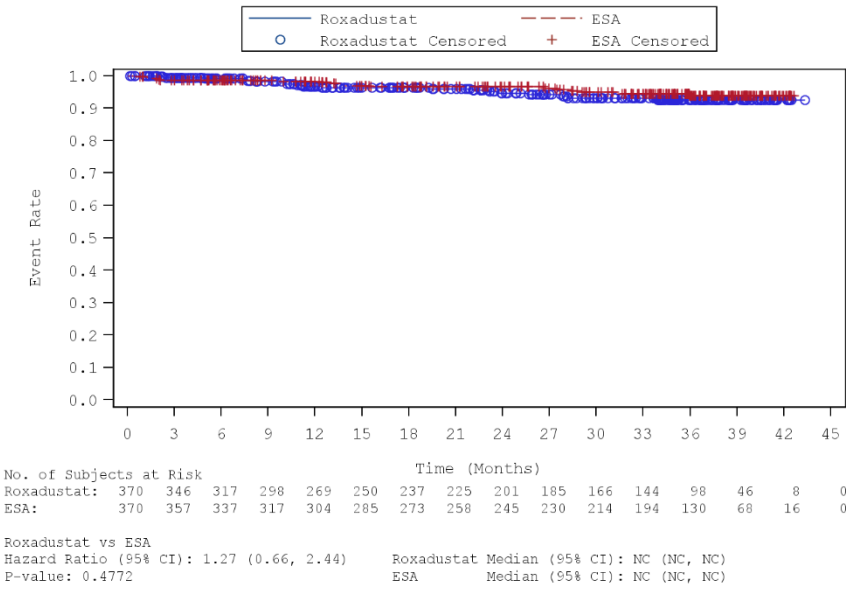


Abbildung Anhang 4G-1006: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

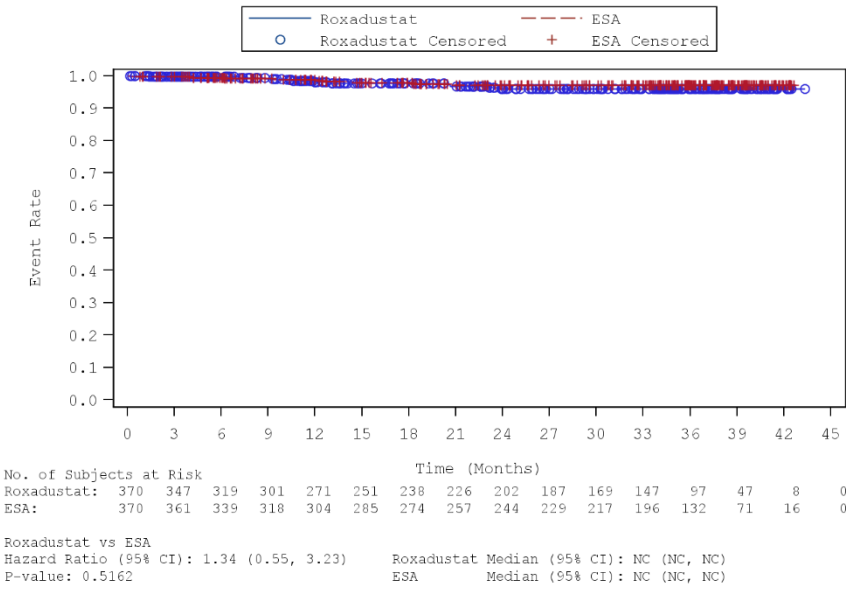


Abbildung Anhang 4G-1007: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

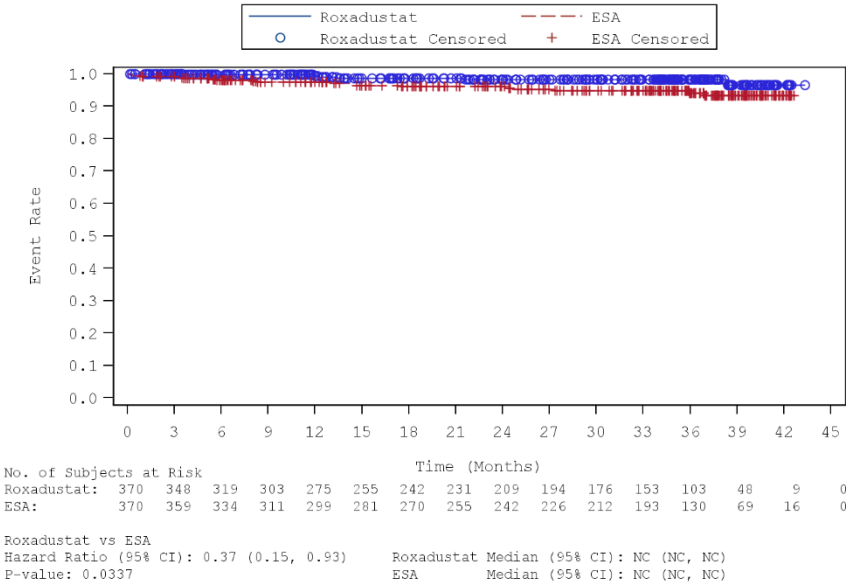


Abbildung Anhang 4G-1008: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

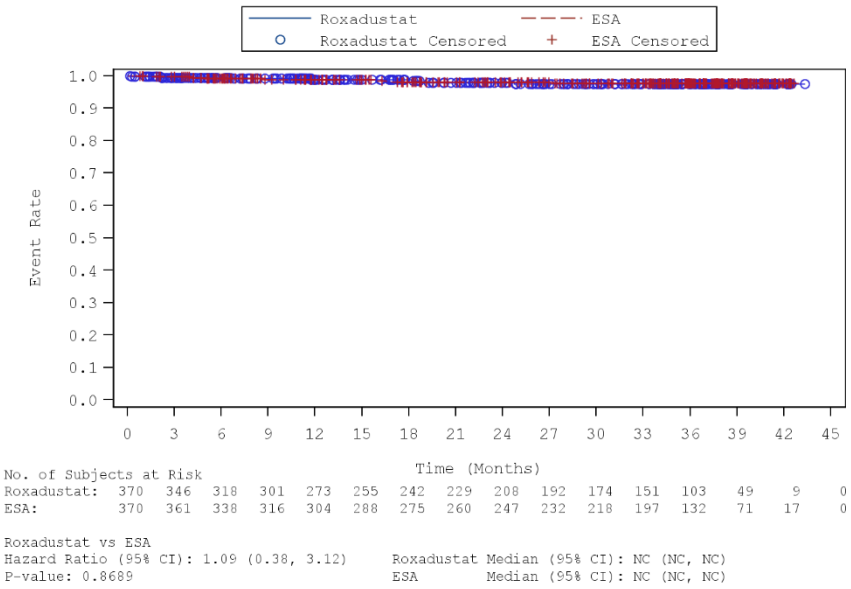


Abbildung Anhang 4G-1009: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hautabschürfung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

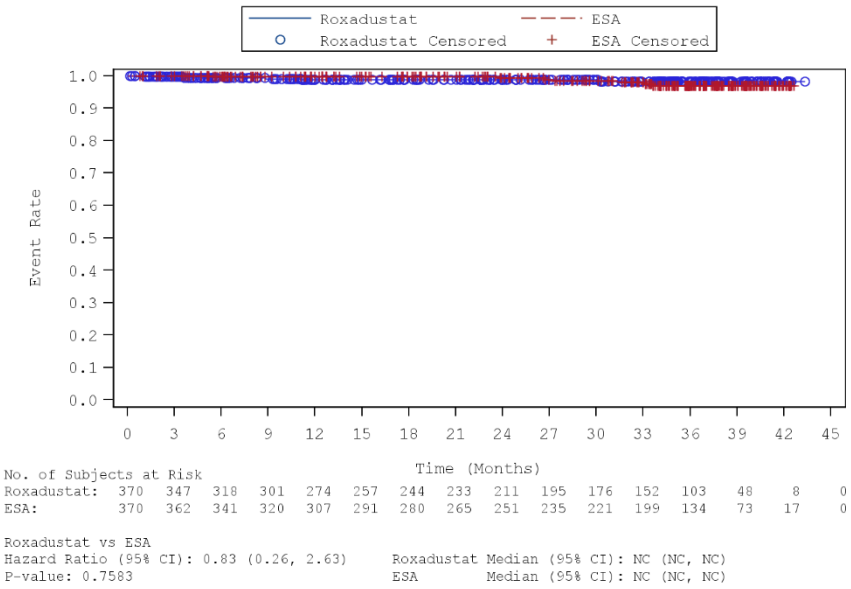


Abbildung Anhang 4G-1010: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

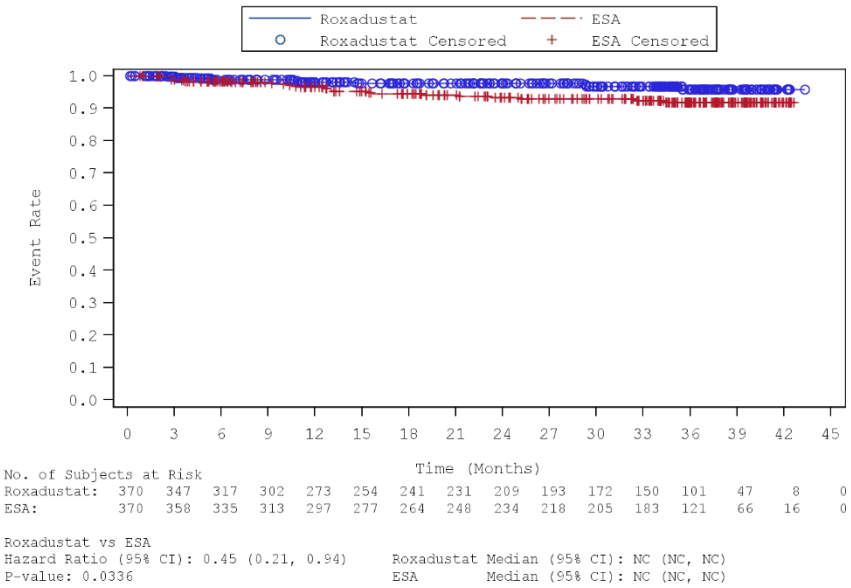


Abbildung Anhang 4G-1011: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation eines Gefäßtransplantats“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

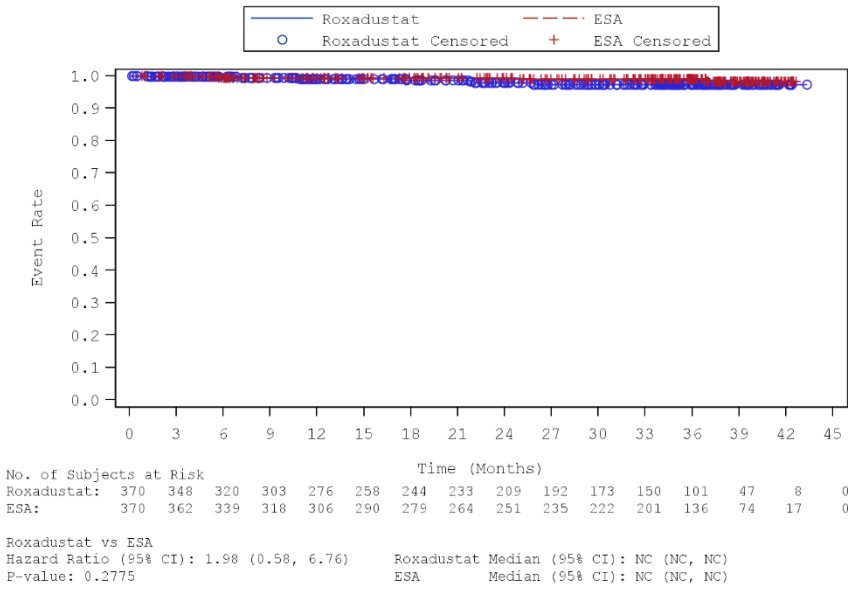


Abbildung Anhang 4G-1012: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombose in Verbindung mit Gefäßtransplantat“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

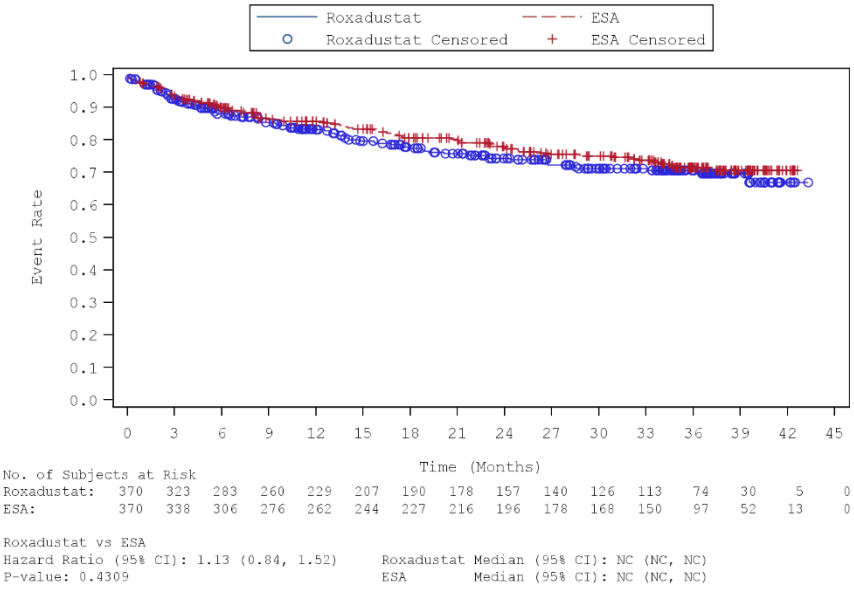


Abbildung Anhang 4G-1013: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

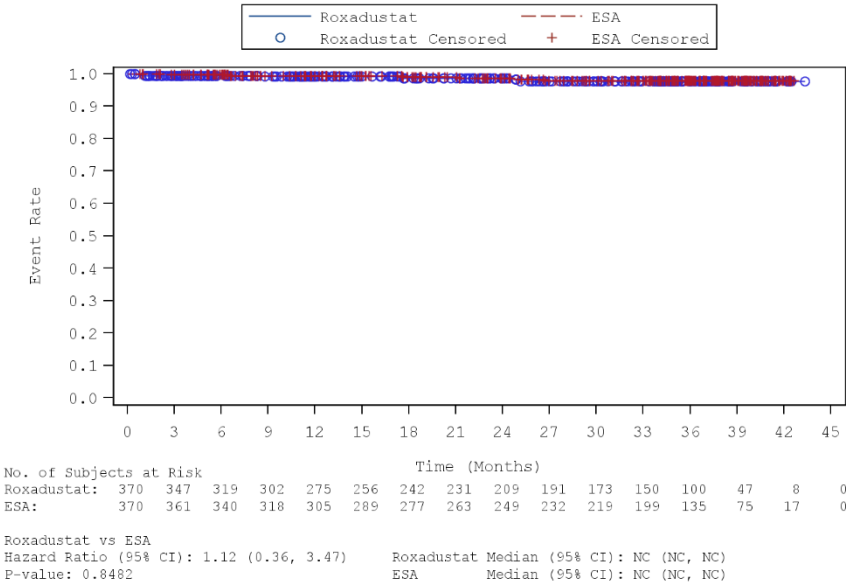


Abbildung Anhang 4G-1014: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

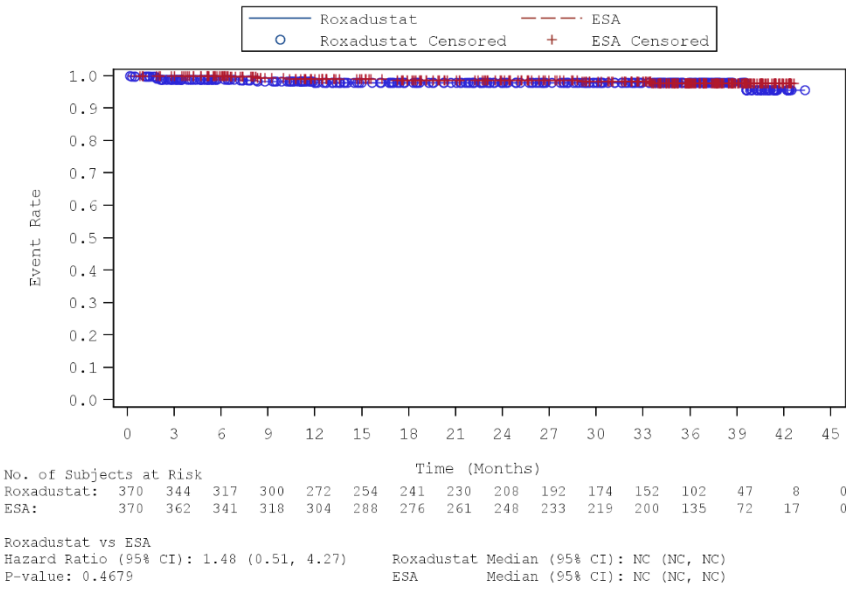


Abbildung Anhang 4G-1015: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Atemgeräusch anomal“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

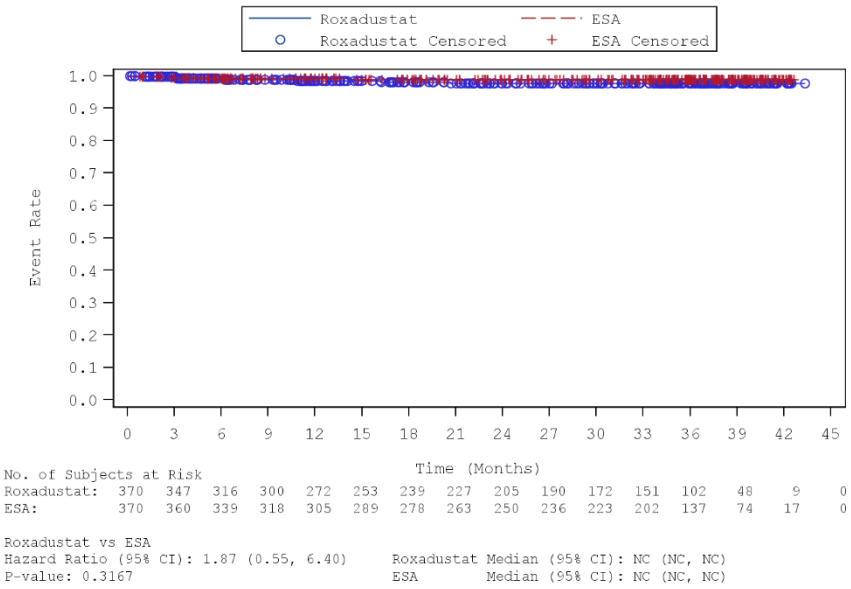


Abbildung Anhang 4G-1016: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Herzgeräusch“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

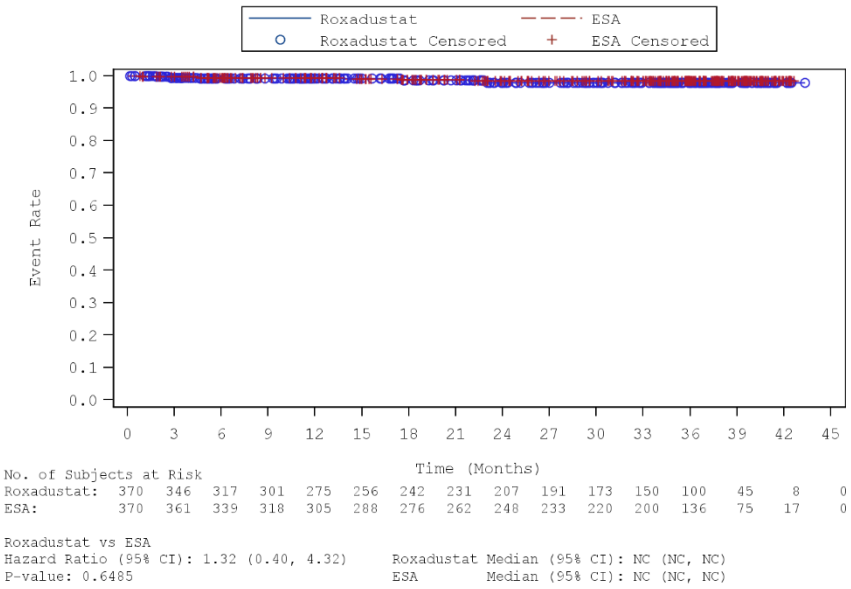


Abbildung Anhang 4G-1017: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Lipase erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

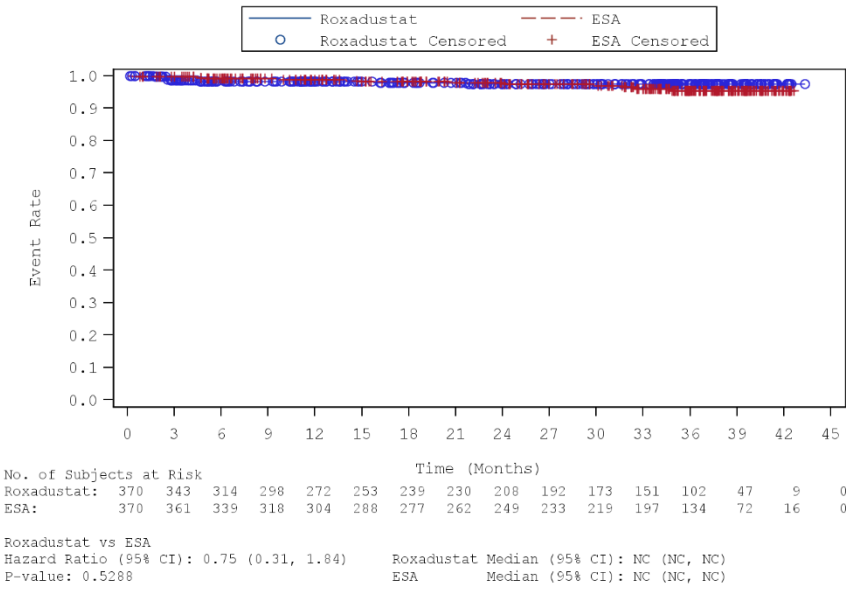


Abbildung Anhang 4G-1018: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Troponin erhöht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

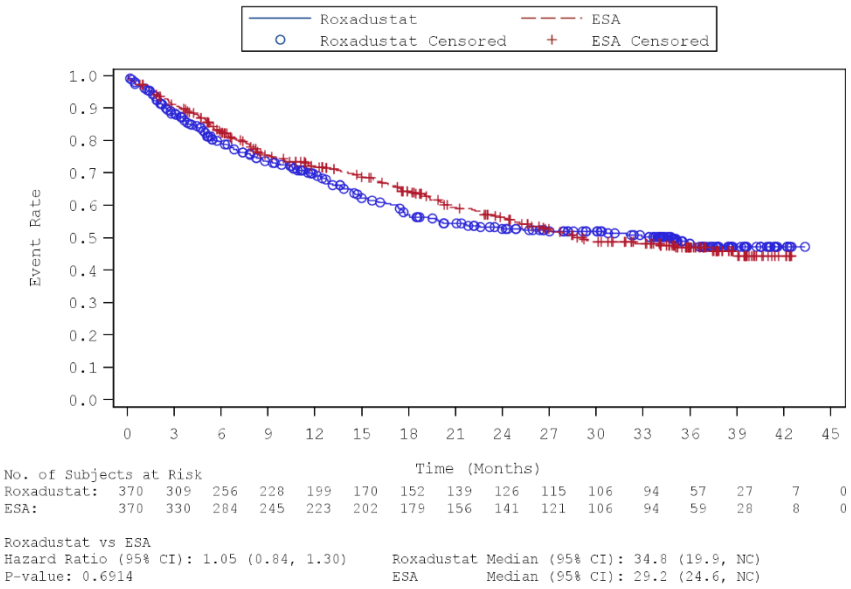


Abbildung Anhang 4G-1019: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

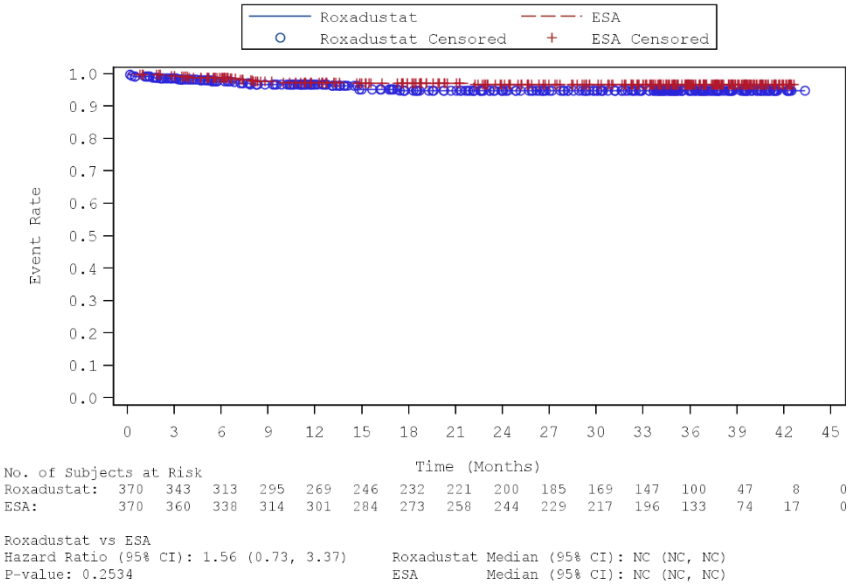


Abbildung Anhang 4G-1020: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

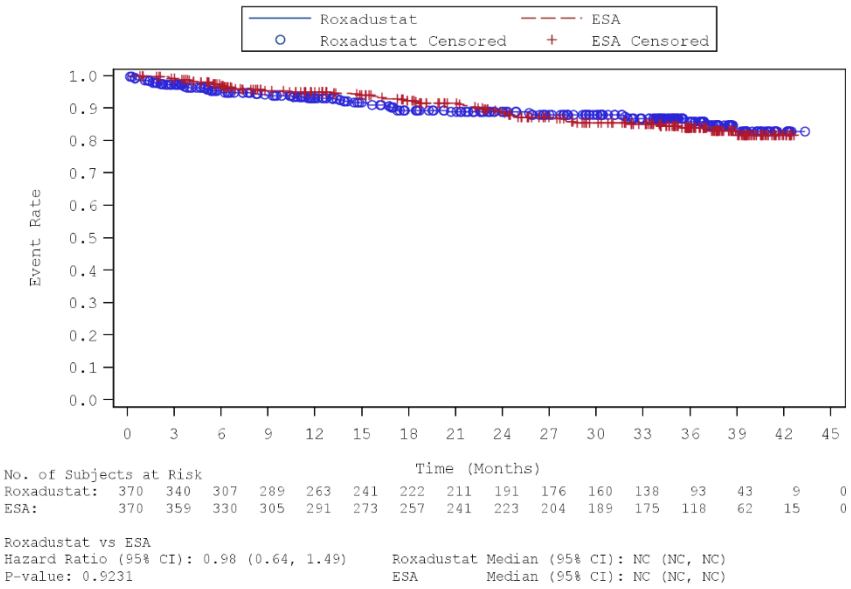


Abbildung Anhang 4G-1021: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

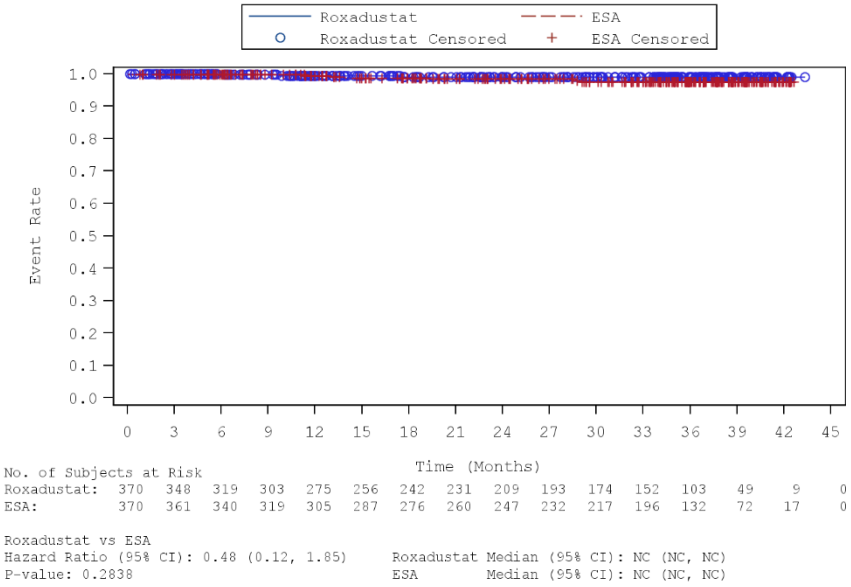


Abbildung Anhang 4G-1022: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkalzämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

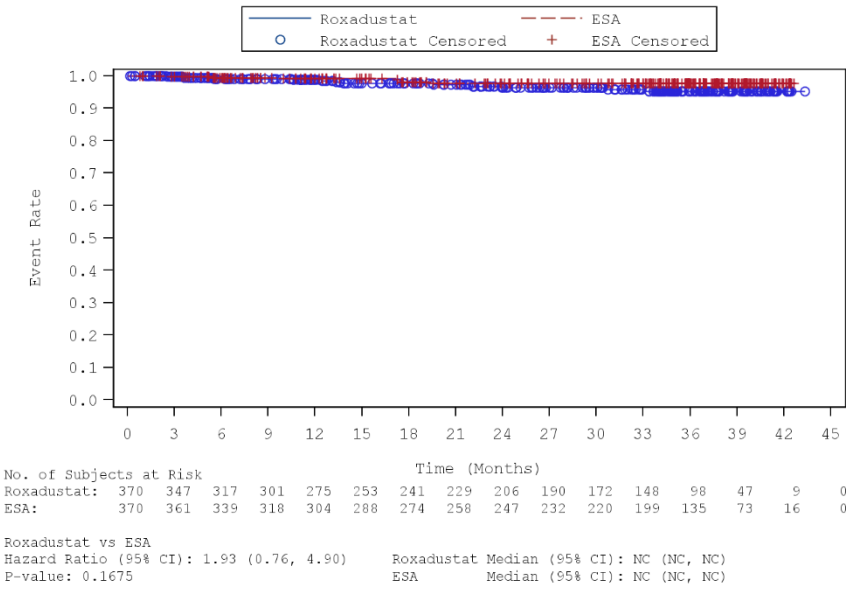


Abbildung Anhang 4G-1023: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

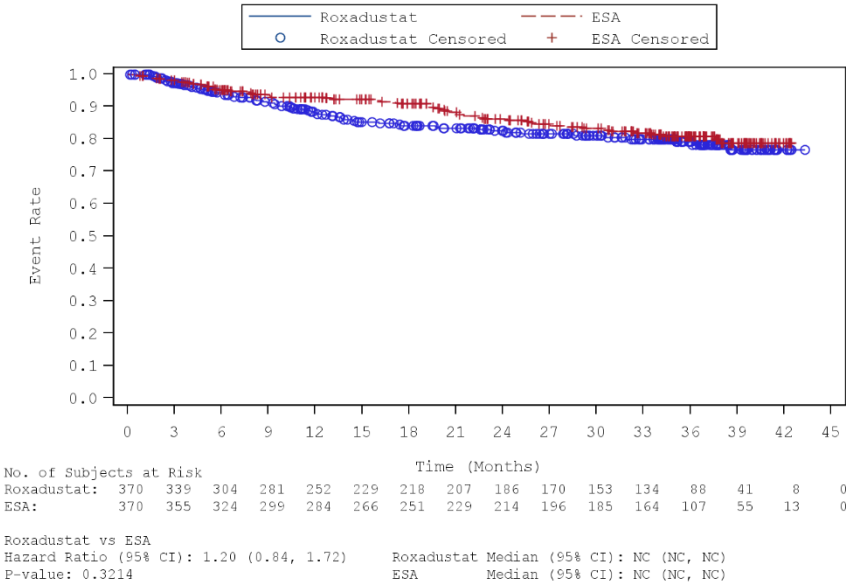


Abbildung Anhang 4G-1024: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

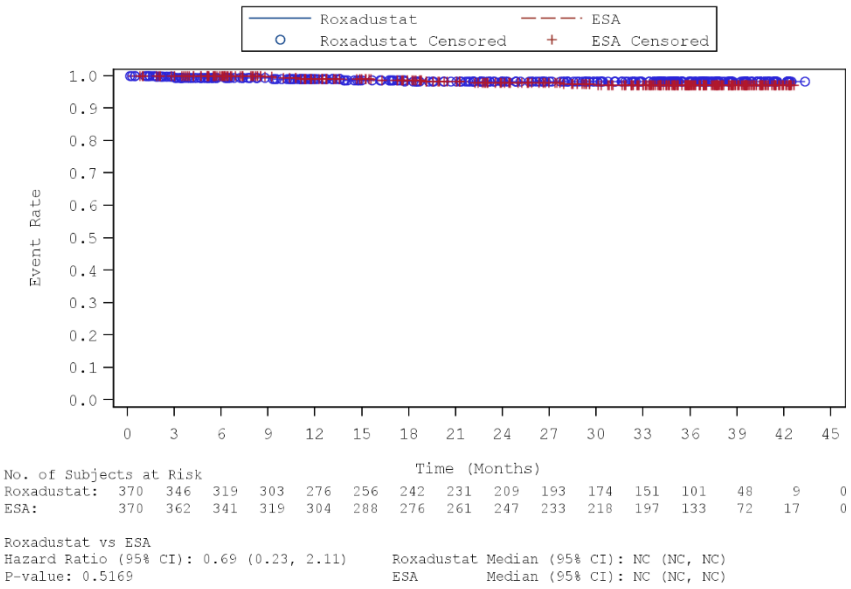


Abbildung Anhang 4G-1025: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperlipidämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

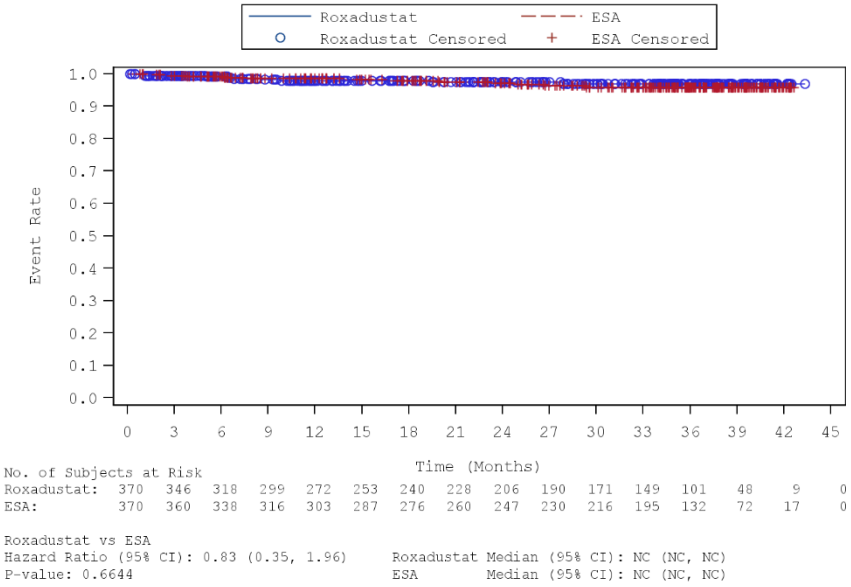


Abbildung Anhang 4G-1026: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

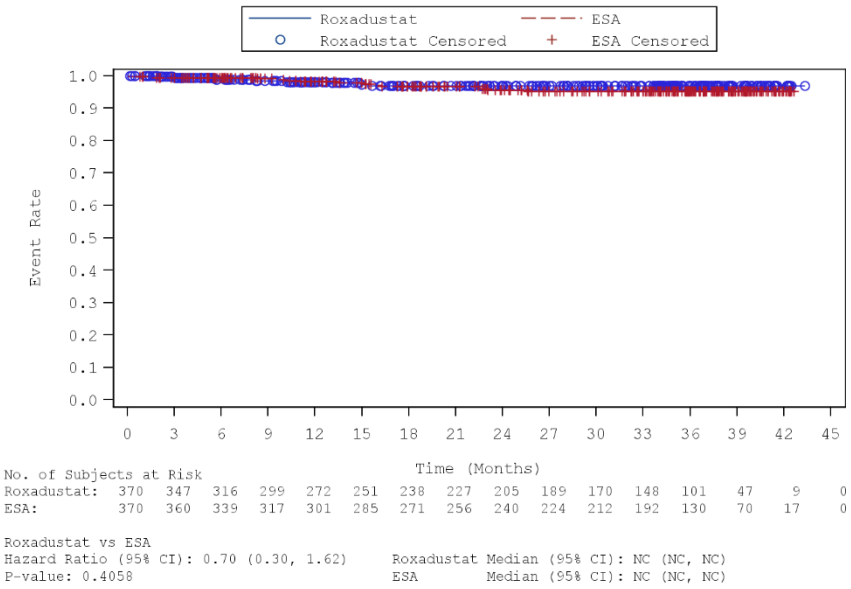


Abbildung Anhang 4G-1027: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypalbuminämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

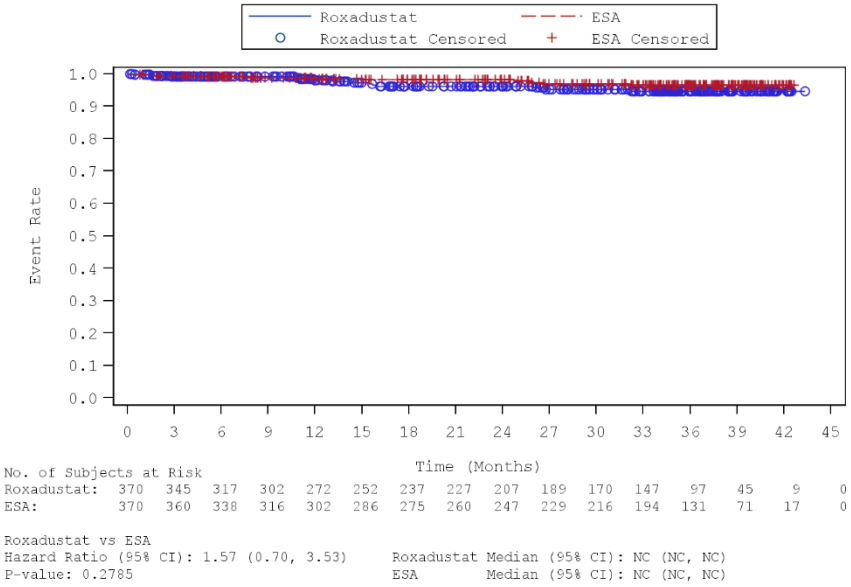


Abbildung Anhang 4G-1028: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

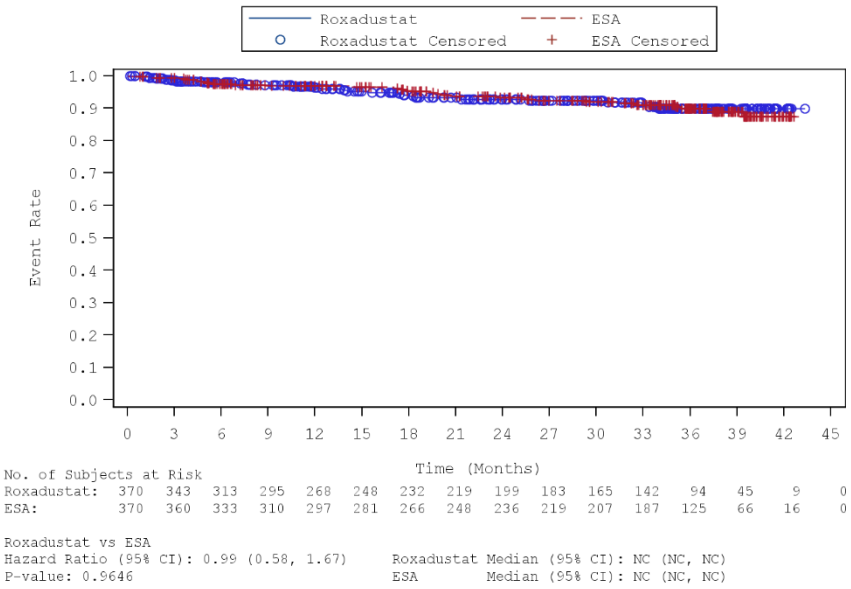


Abbildung Anhang 4G-1029: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

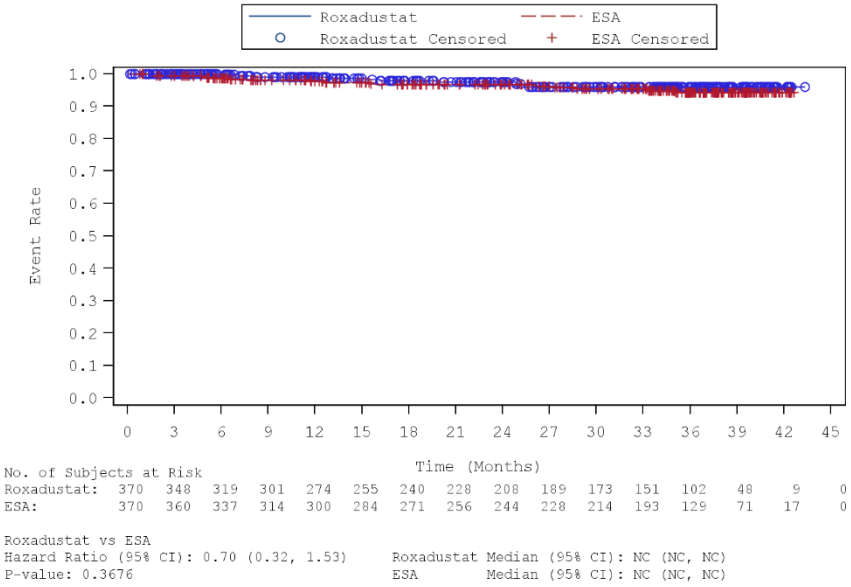


Abbildung Anhang 4G-1030: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

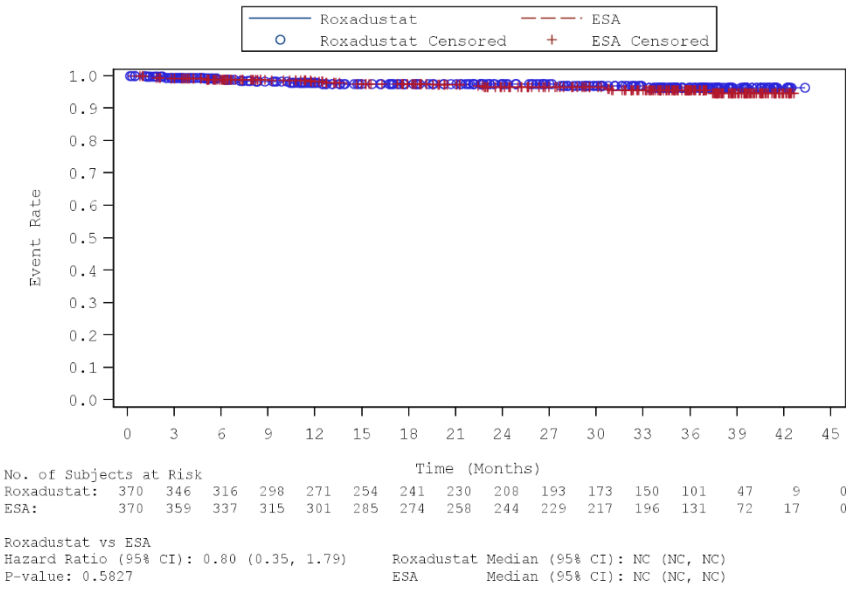


Abbildung Anhang 4G-1031: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyponatriämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

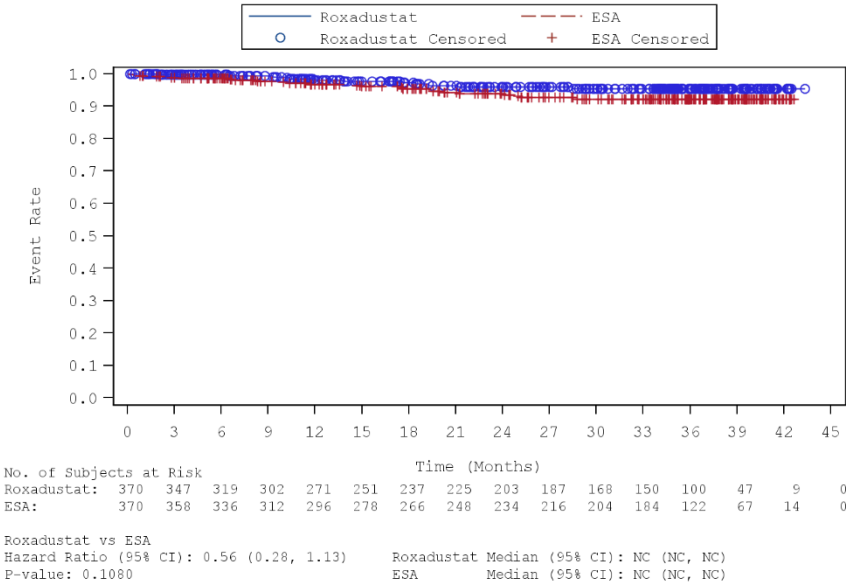


Abbildung Anhang 4G-1032: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

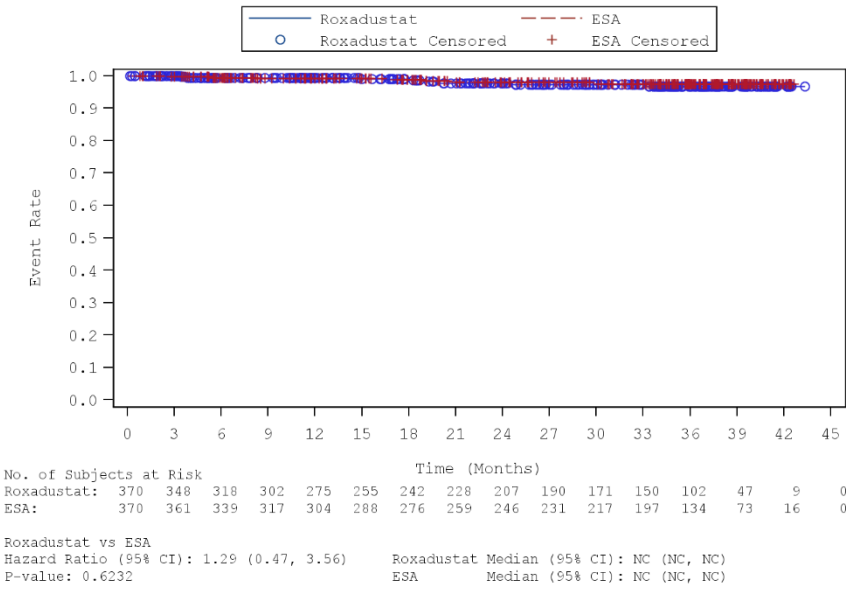


Abbildung Anhang 4G-1033: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Vitamin D-Mangel“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

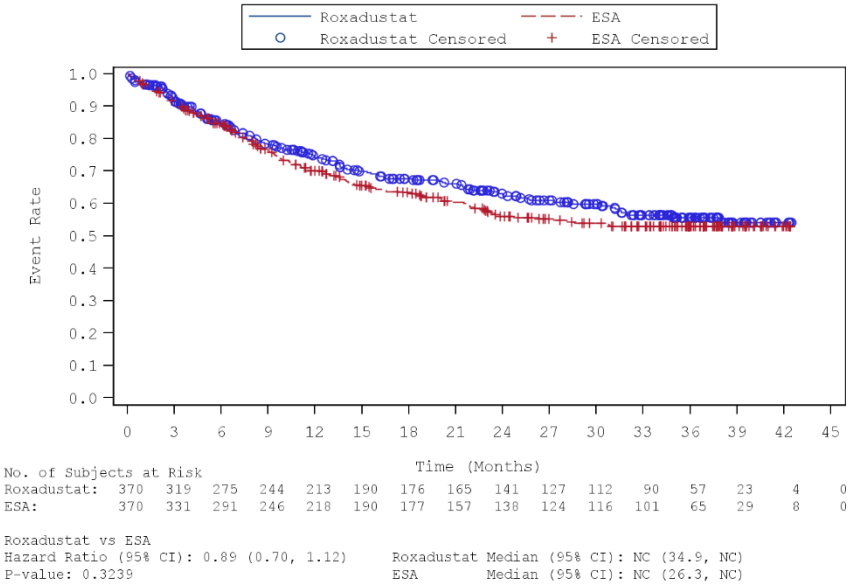


Abbildung Anhang 4G-1034: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

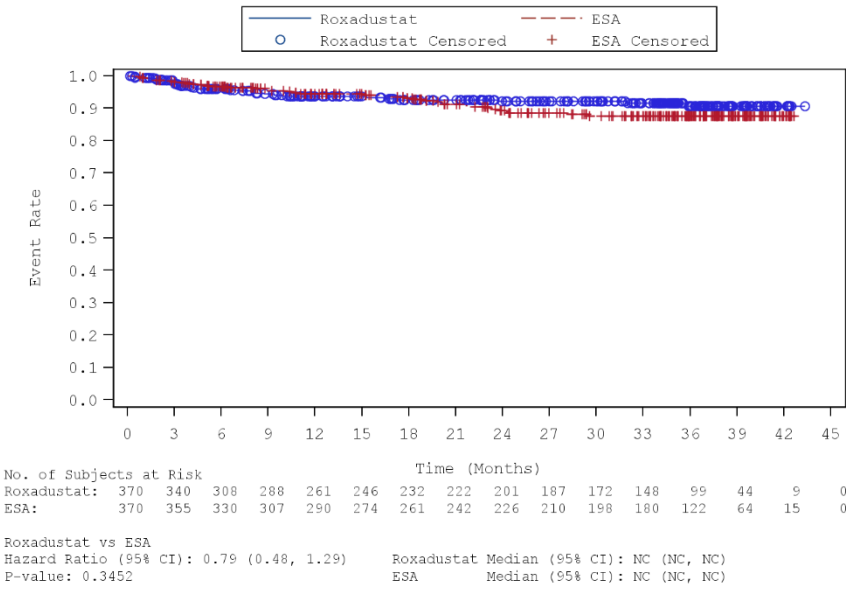


Abbildung Anhang 4G-1035: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

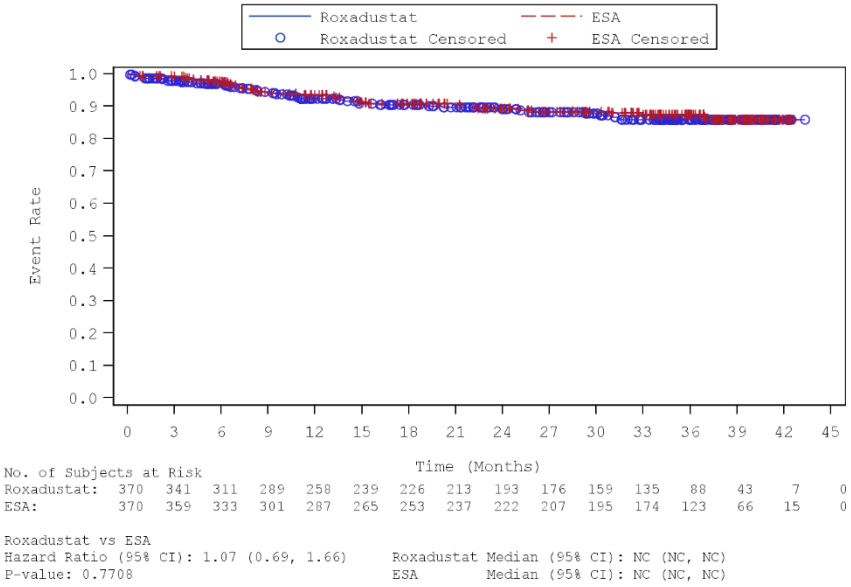


Abbildung Anhang 4G-1036: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

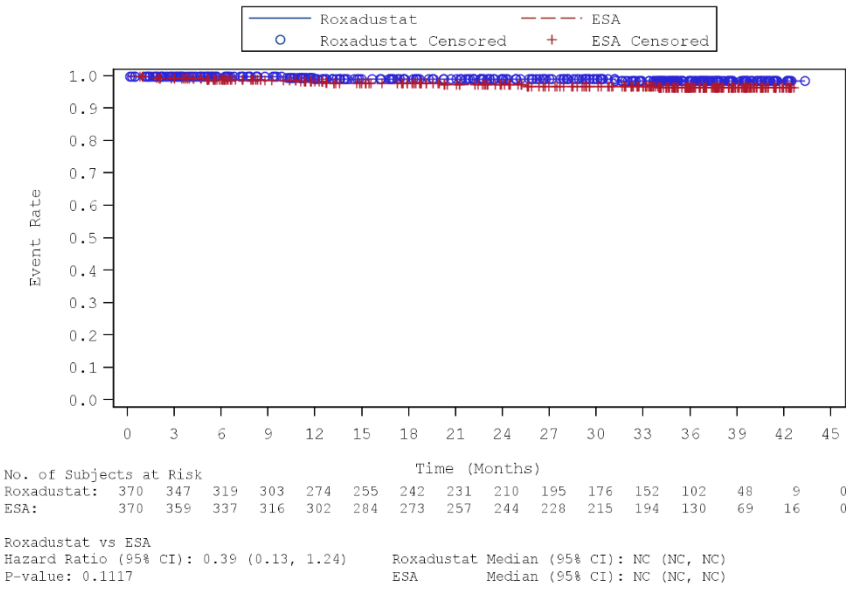


Abbildung Anhang 4G-1037: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Flankenschmerz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

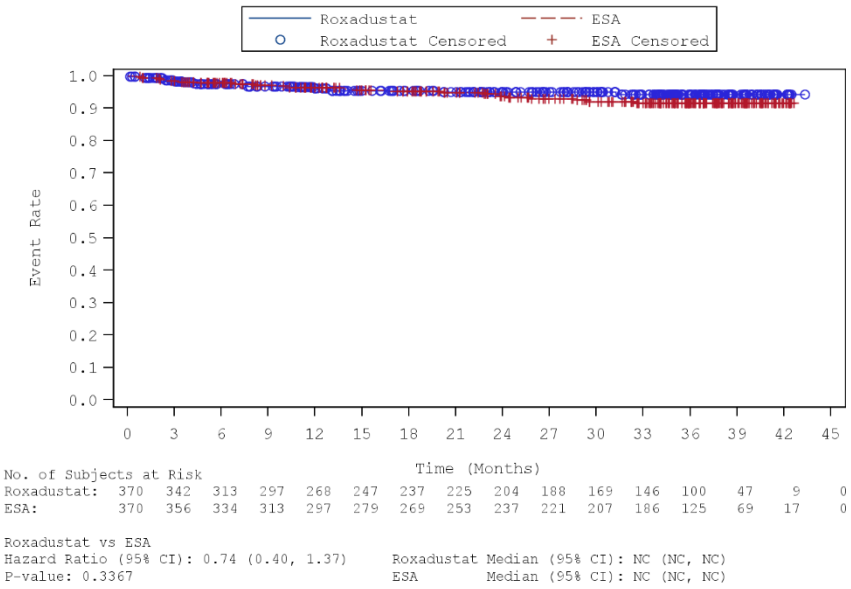


Abbildung Anhang 4G-1038: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

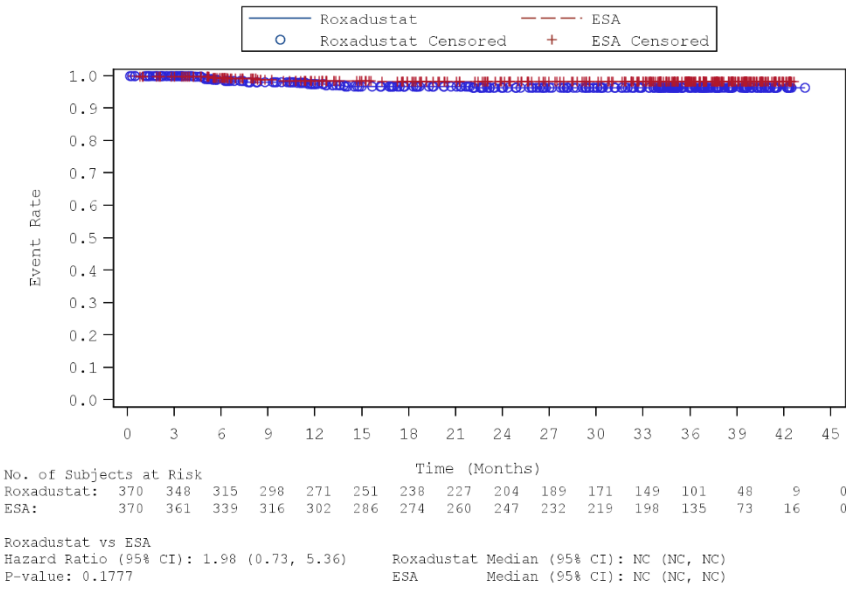


Abbildung Anhang 4G-1039: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskuläre Schwäche“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

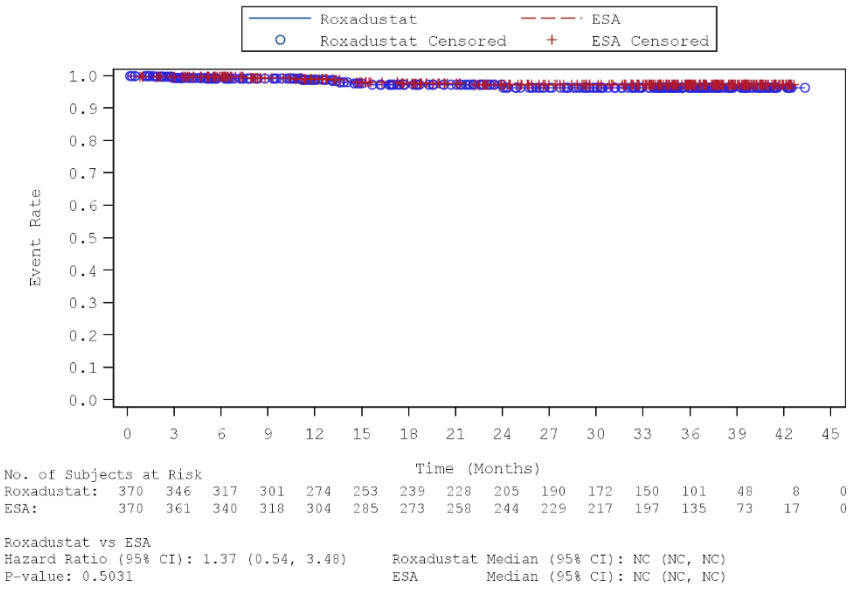


Abbildung Anhang 4G-1040: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

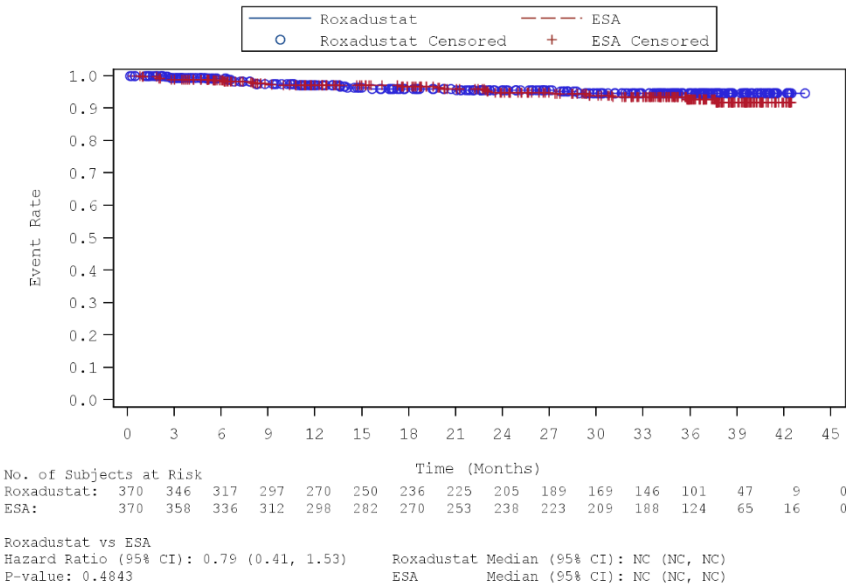


Abbildung Anhang 4G-1041: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

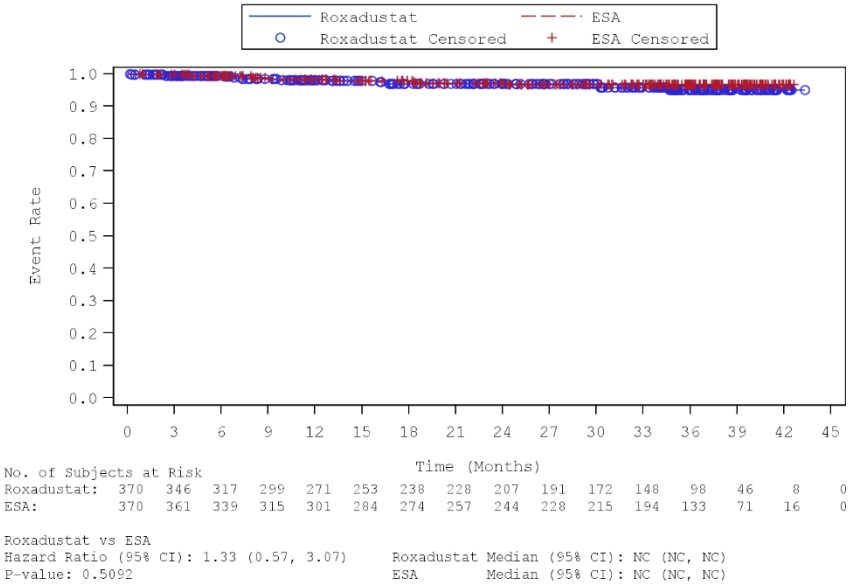


Abbildung Anhang 4G-1042: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Nackenschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

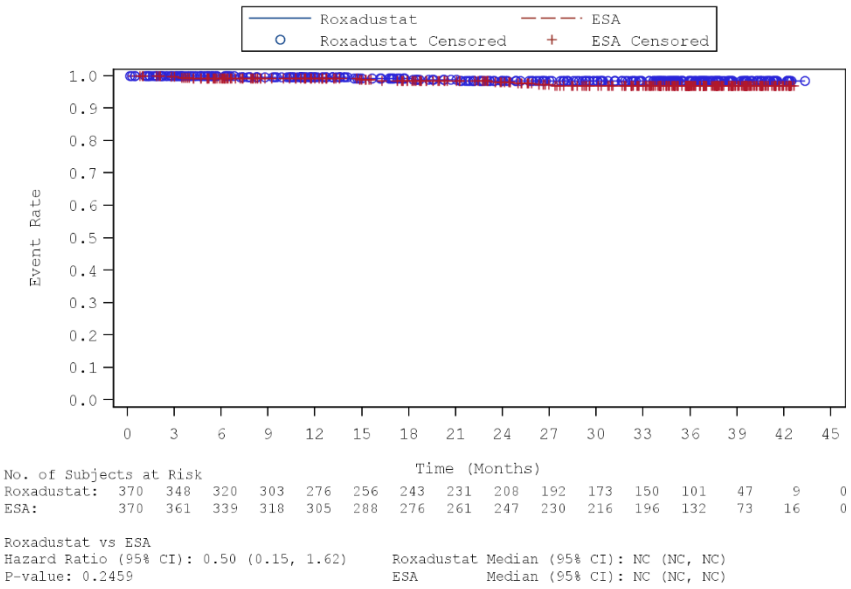


Abbildung Anhang 4G-1043: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

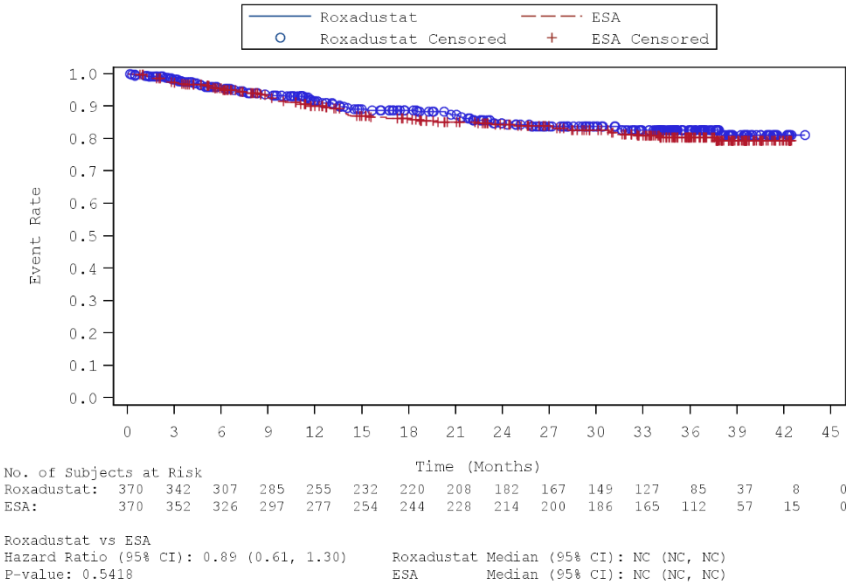


Abbildung Anhang 4G-1044: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

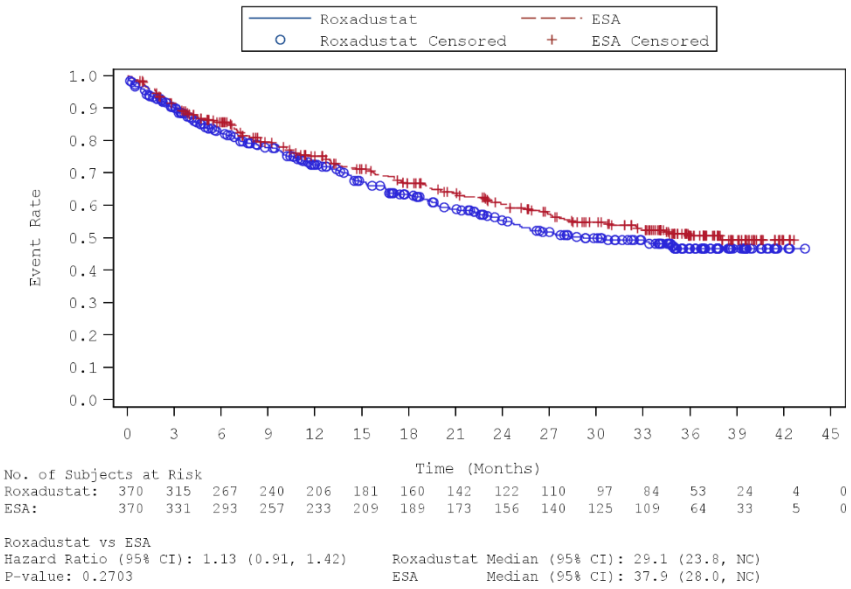


Abbildung Anhang 4G-1045: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

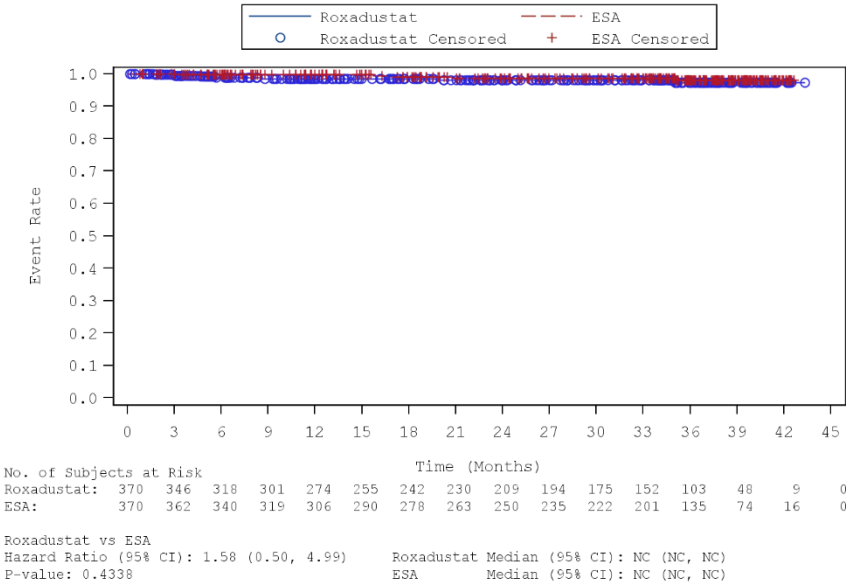


Abbildung Anhang 4G-1046: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Apoplektischer Insult“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

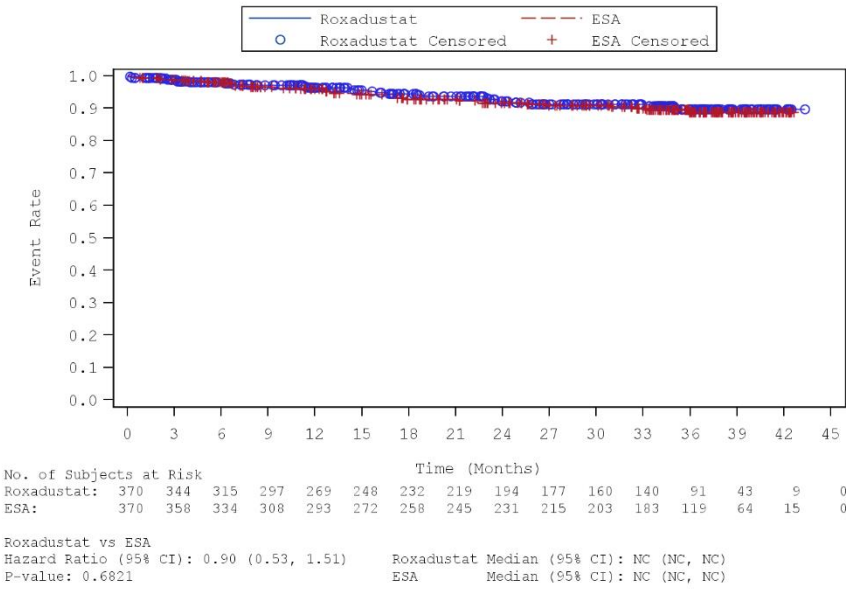


Abbildung Anhang 4G-1047: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

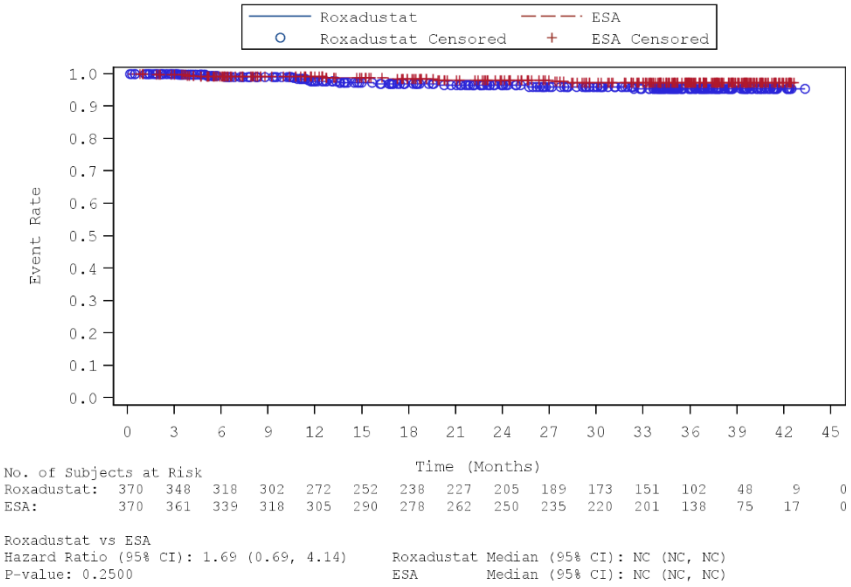


Abbildung Anhang 4G-1048: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Enzephalopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

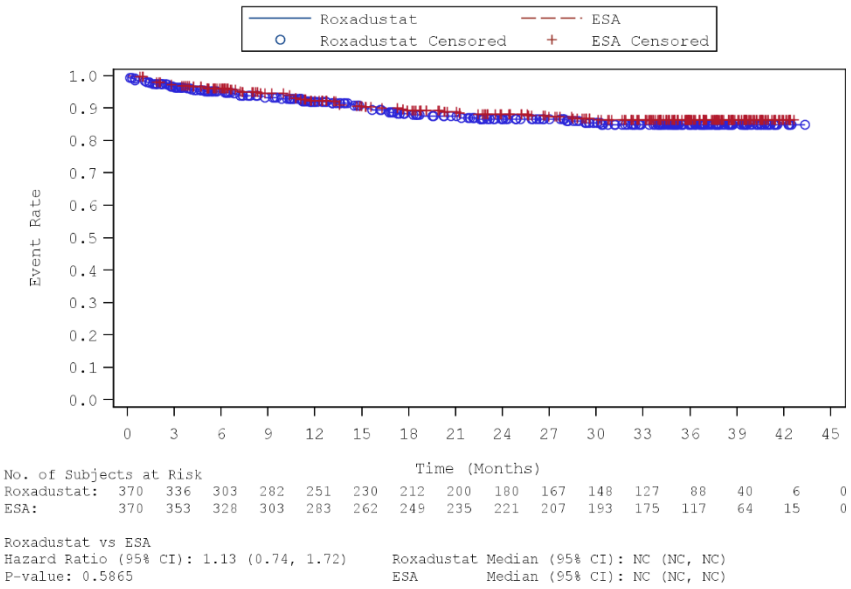


Abbildung Anhang 4G-1049: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

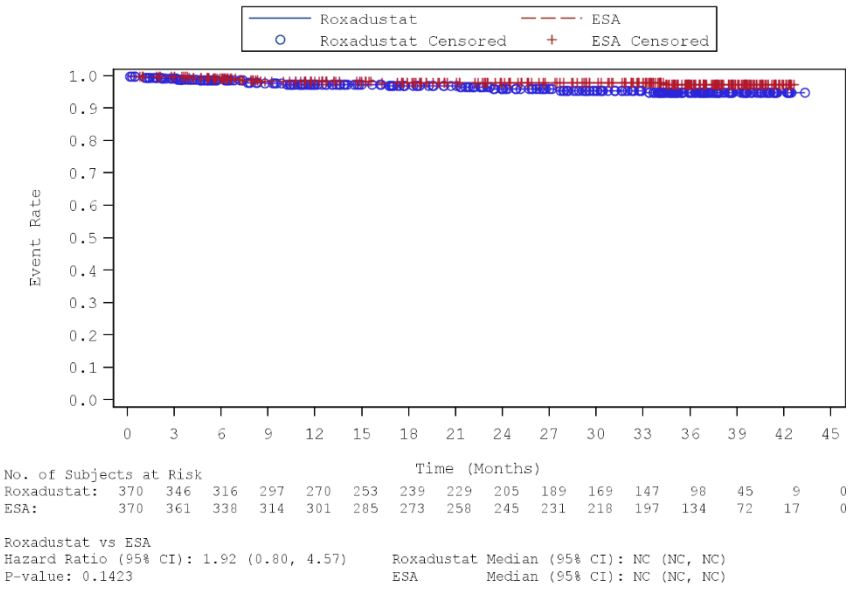


Abbildung Anhang 4G-1050: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Hypoästhesie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

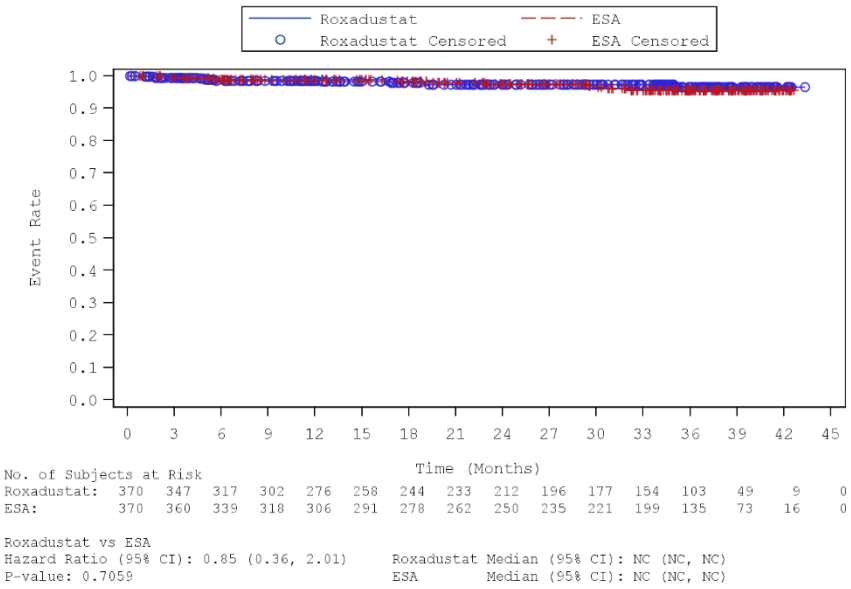


Abbildung Anhang 4G-1051: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Metabolische Enzephalopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

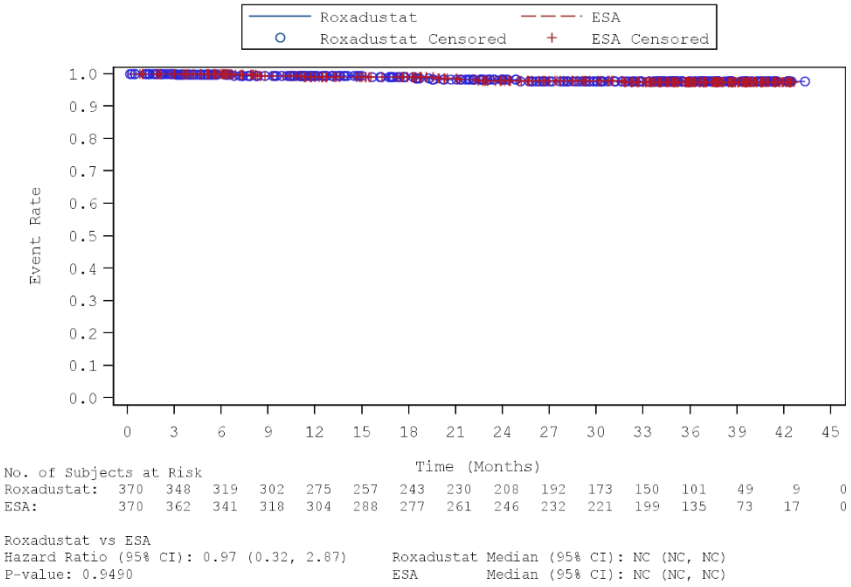


Abbildung Anhang 4G-1052: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Periphere Neuropathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

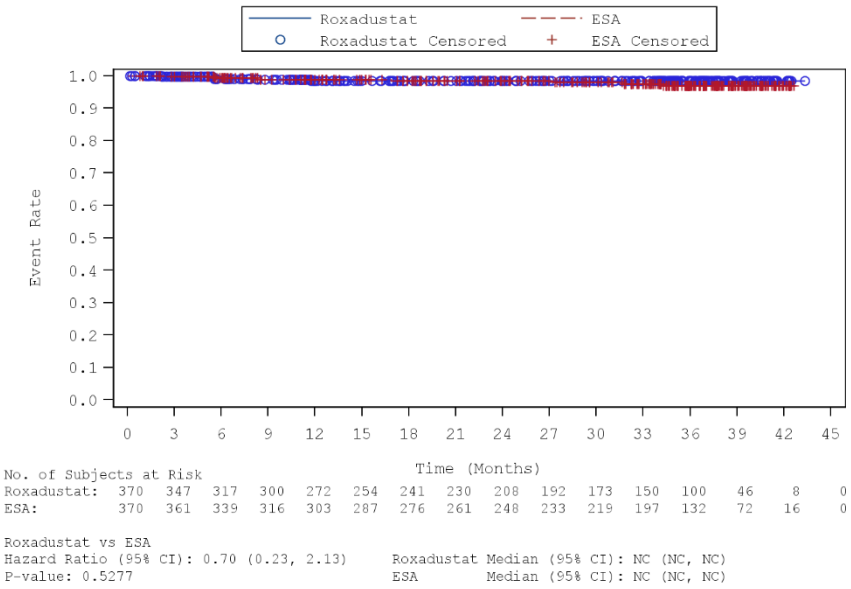


Abbildung Anhang 4G-1053: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Parästhesie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

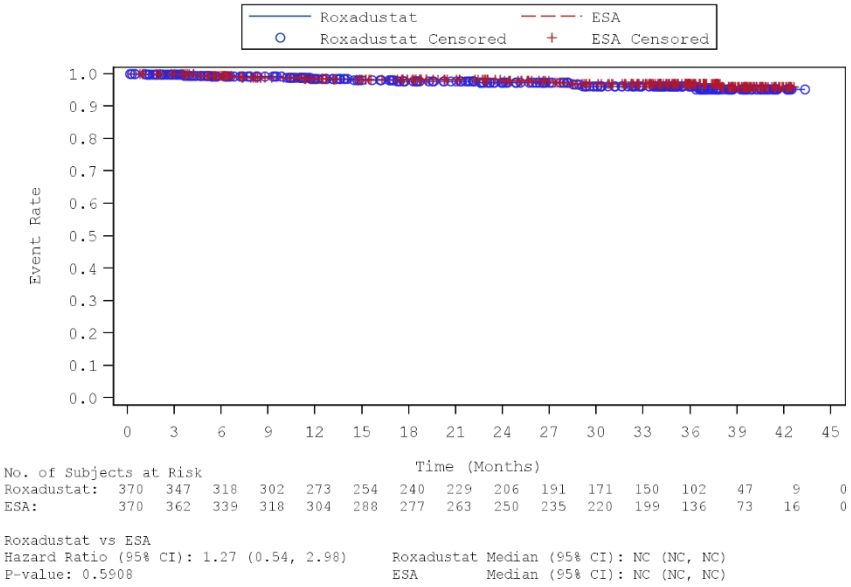


Abbildung Anhang 4G-1054: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

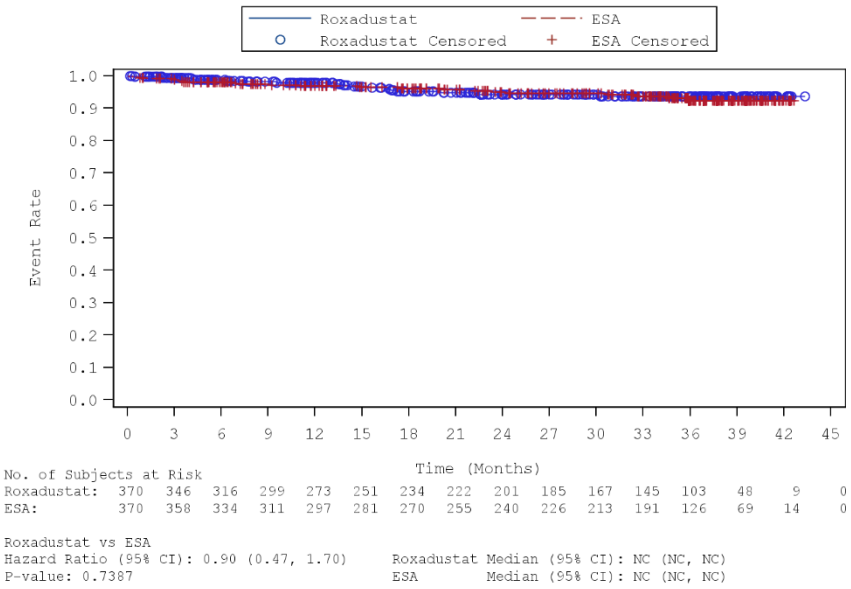


Abbildung Anhang 4G-1055: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Synkope“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

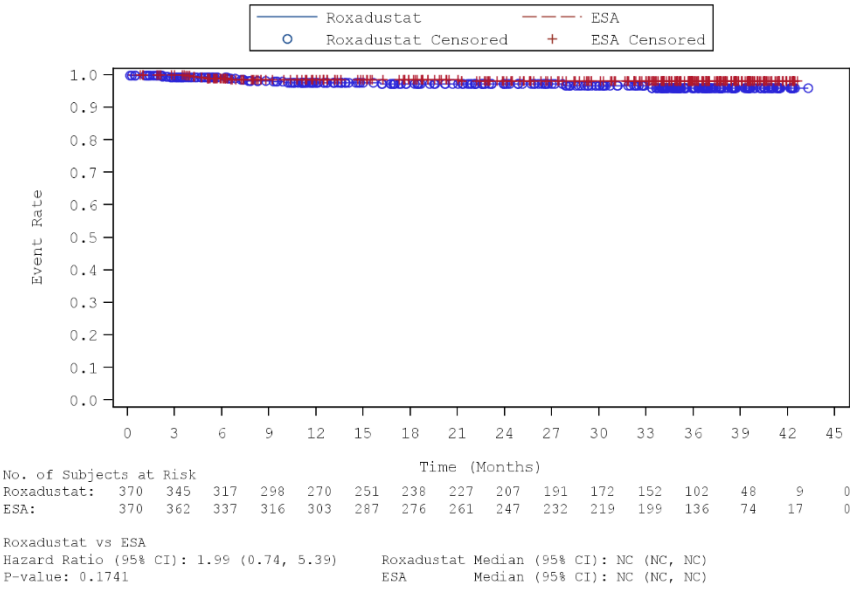


Abbildung Anhang 4G-1056: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

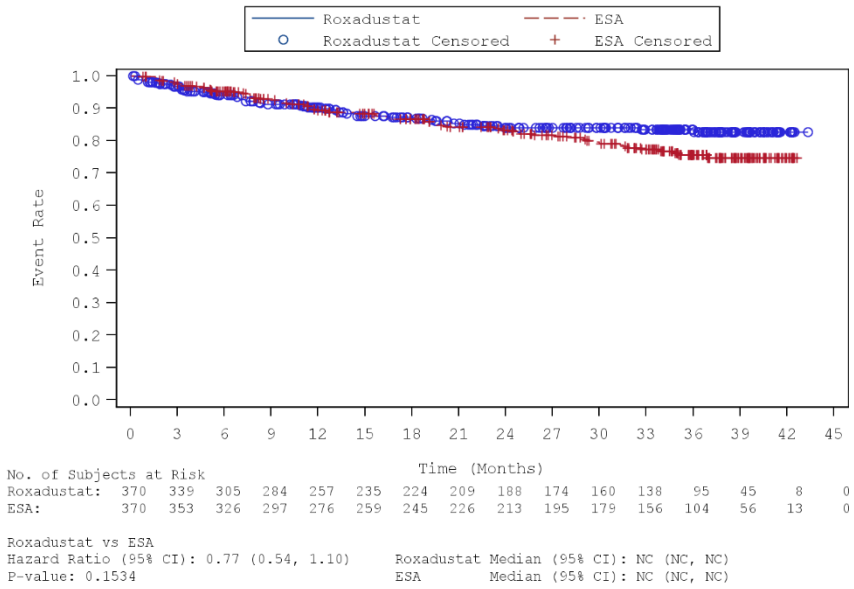


Abbildung Anhang 4G-1057: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

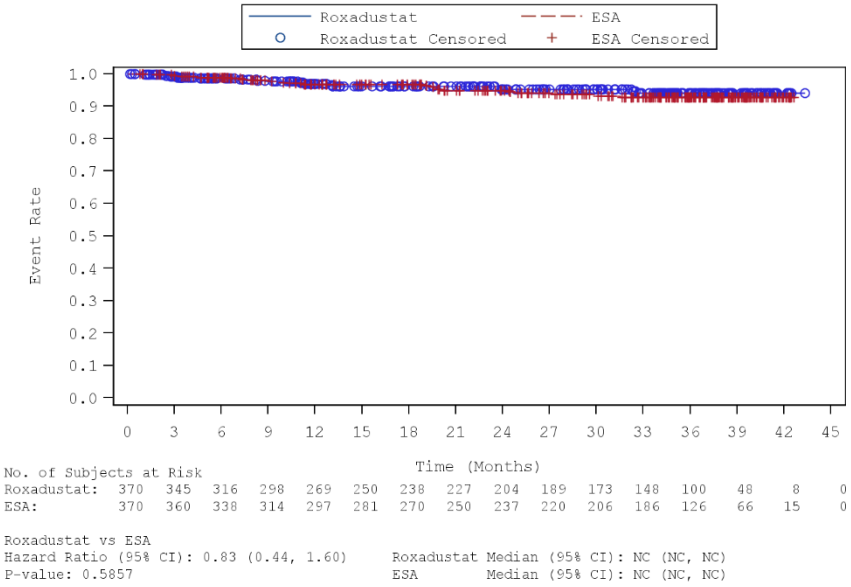


Abbildung Anhang 4G-1058: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

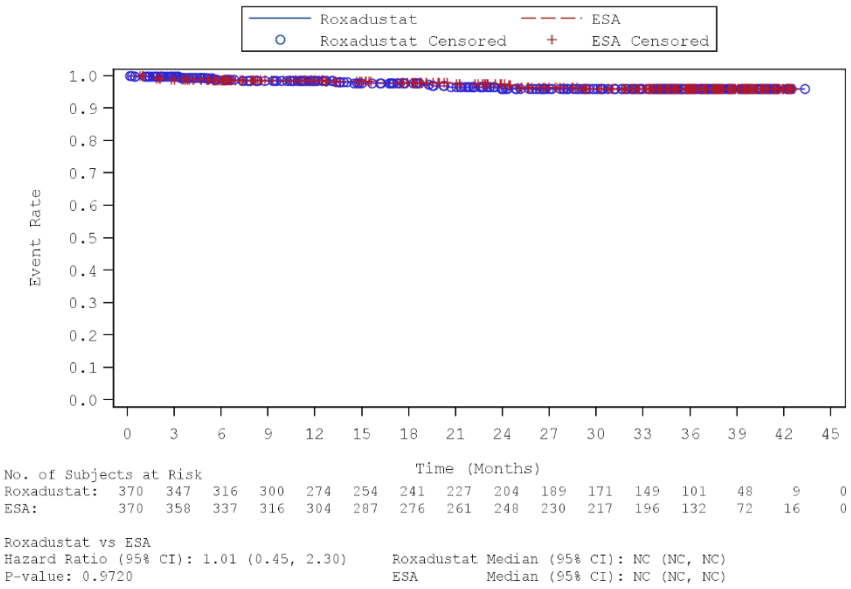


Abbildung Anhang 4G-1059: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Depression“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

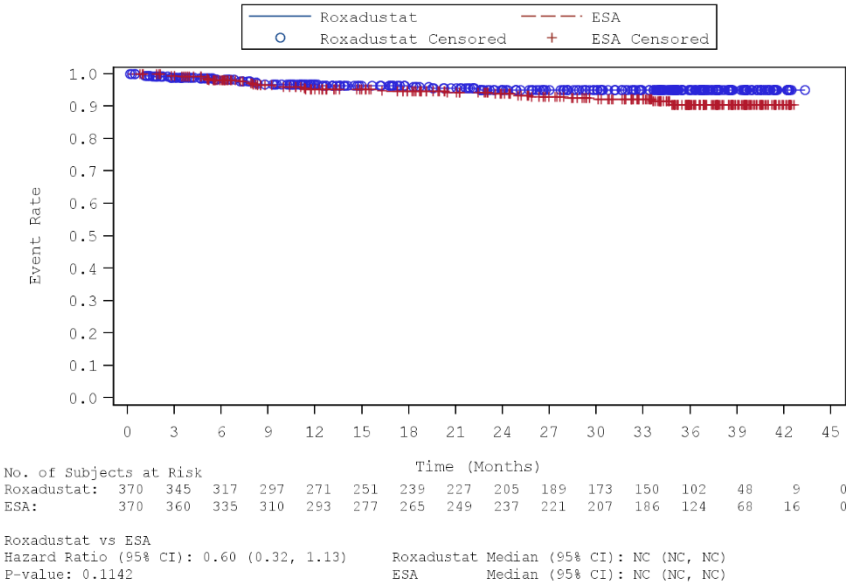


Abbildung Anhang 4G-1060: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

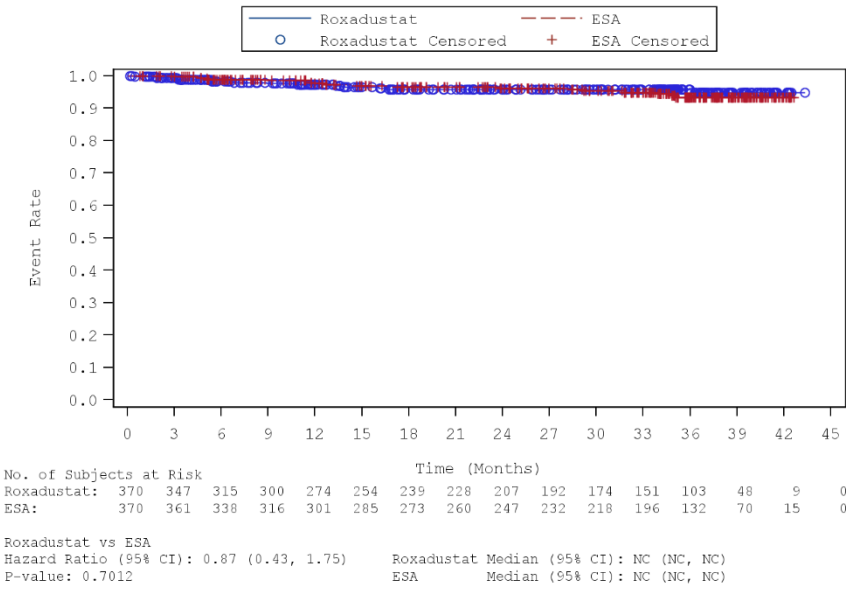


Abbildung Anhang 4G-1061: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Gemütszustand verändert“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

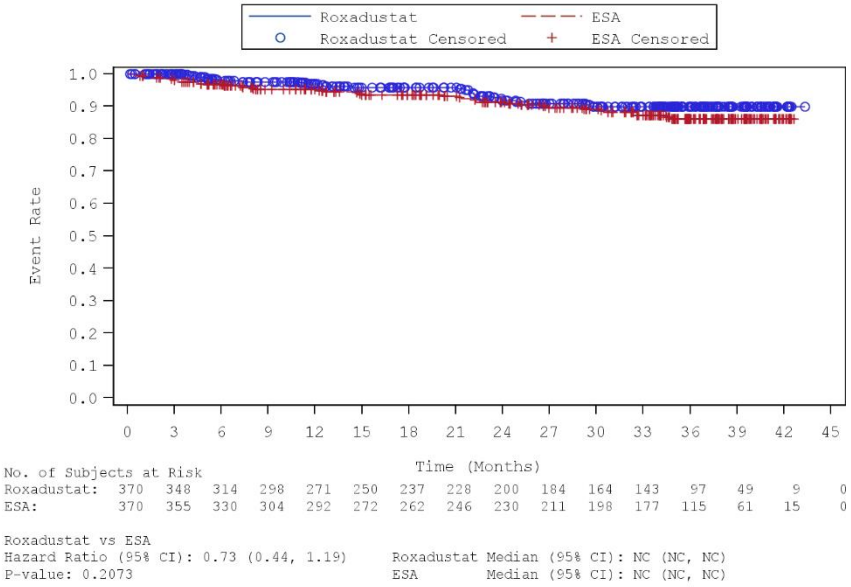


Abbildung Anhang 4G-1062: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

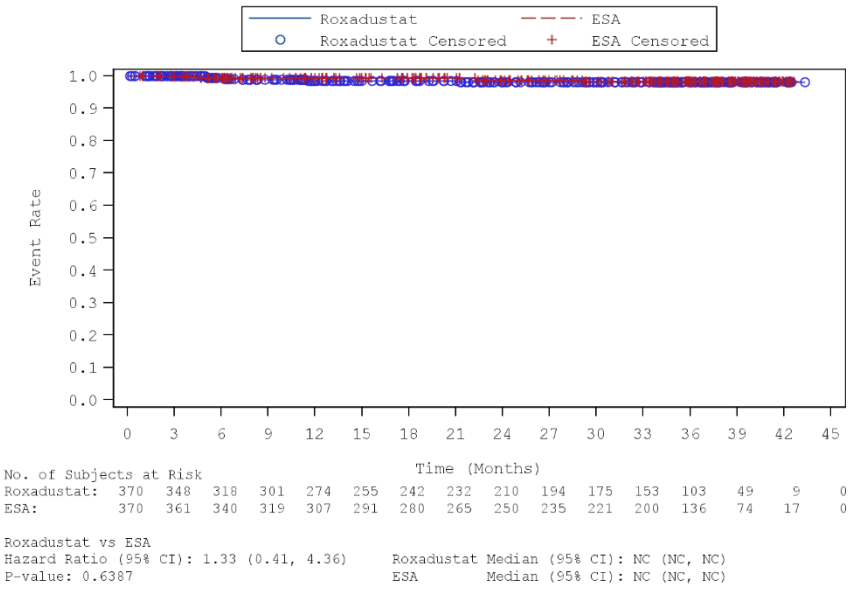


Abbildung Anhang 4G-1063: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Azotämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

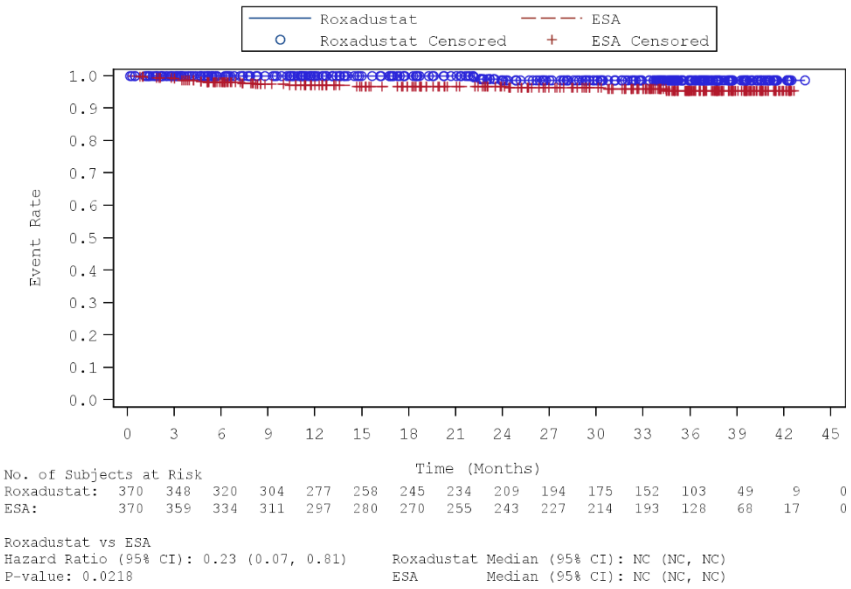


Abbildung Anhang 4G-1064: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

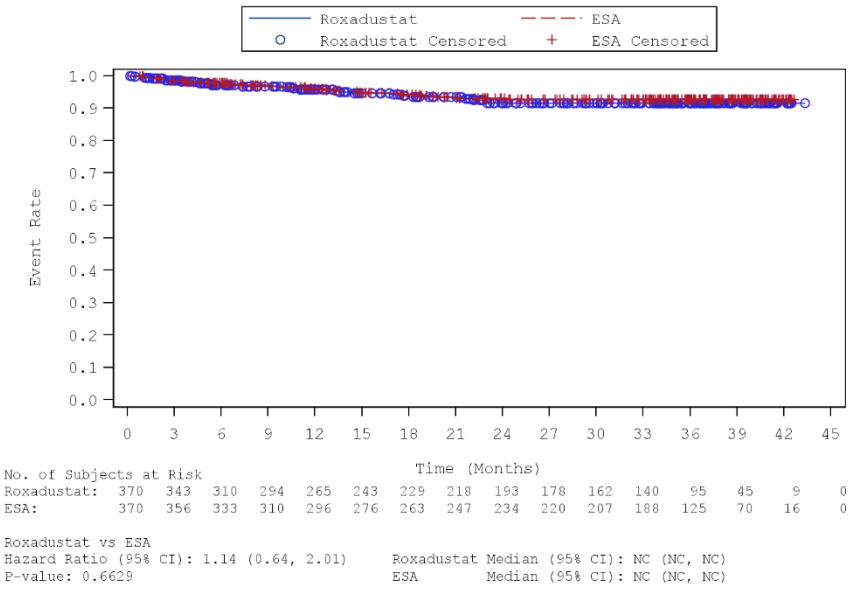


Abbildung Anhang 4G-1065: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

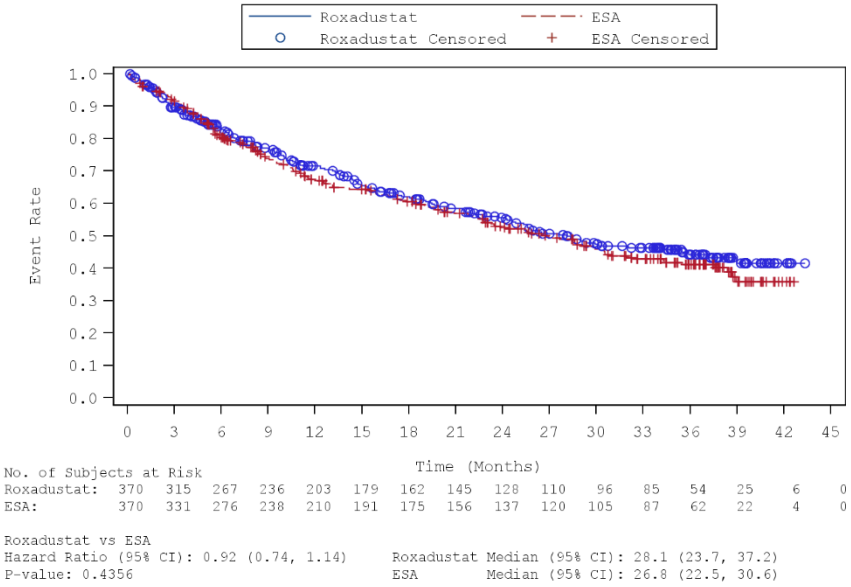


Abbildung Anhang 4G-1066: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

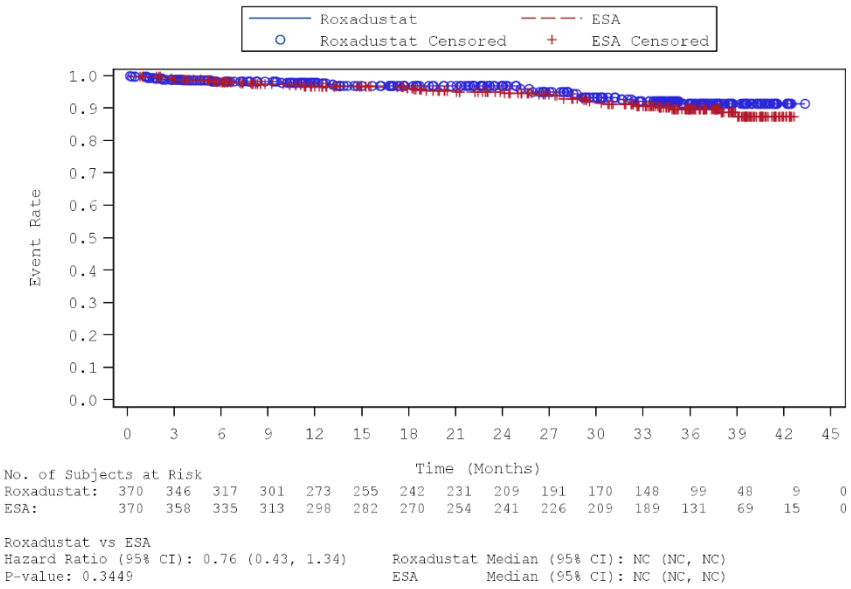


Abbildung Anhang 4G-1067: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

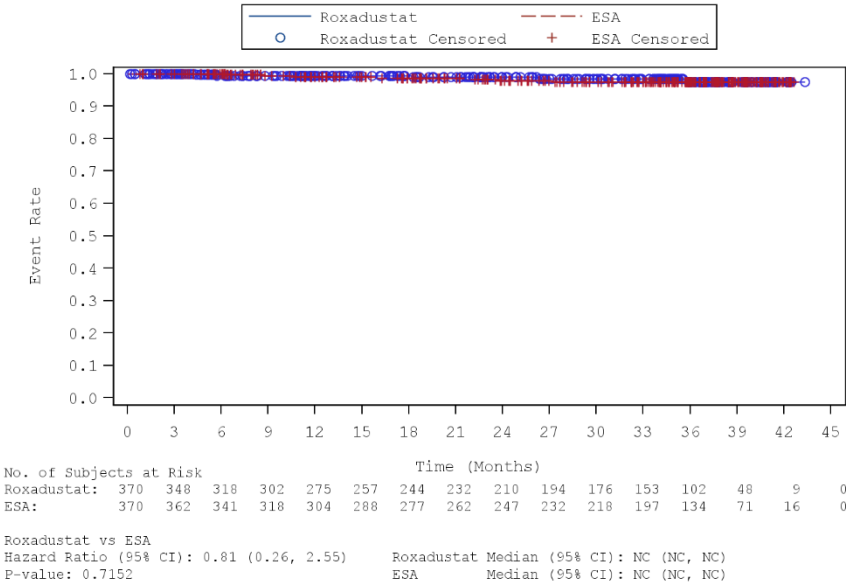


Abbildung Anhang 4G-1068: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Asthma“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

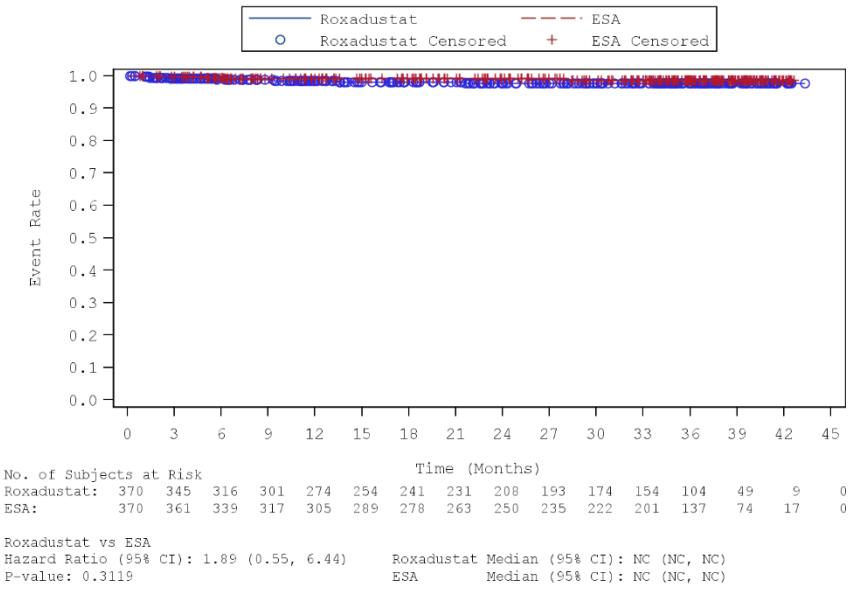


Abbildung Anhang 4G-1069: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atelektase“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

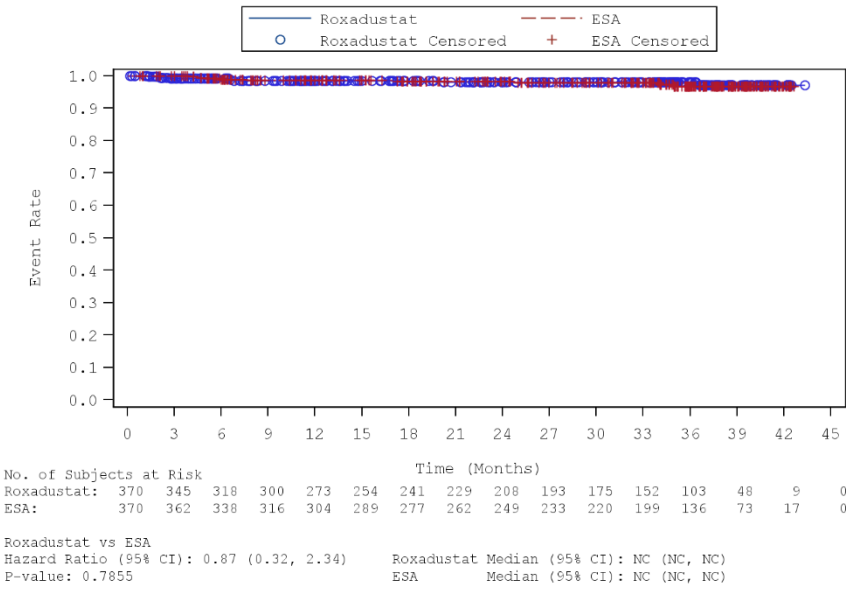


Abbildung Anhang 4G-1070: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

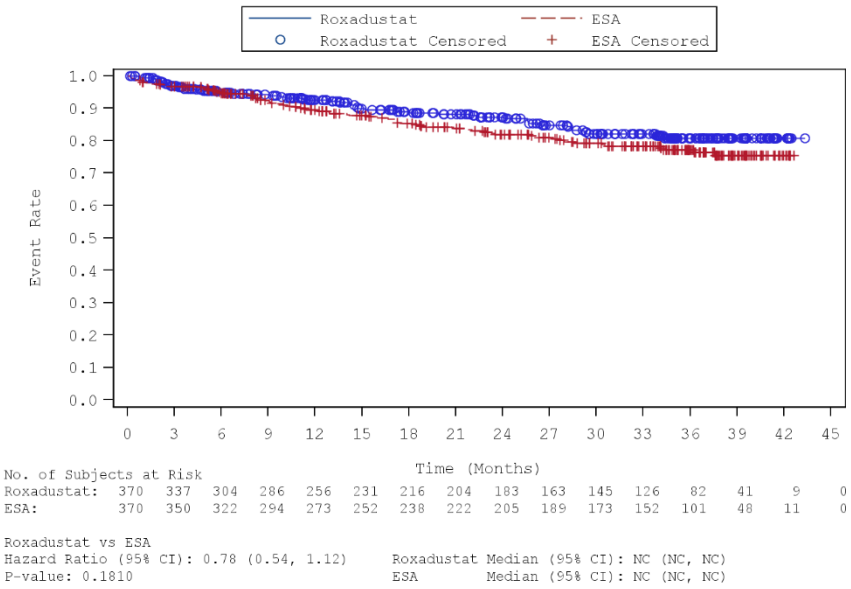


Abbildung Anhang 4G-1071: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

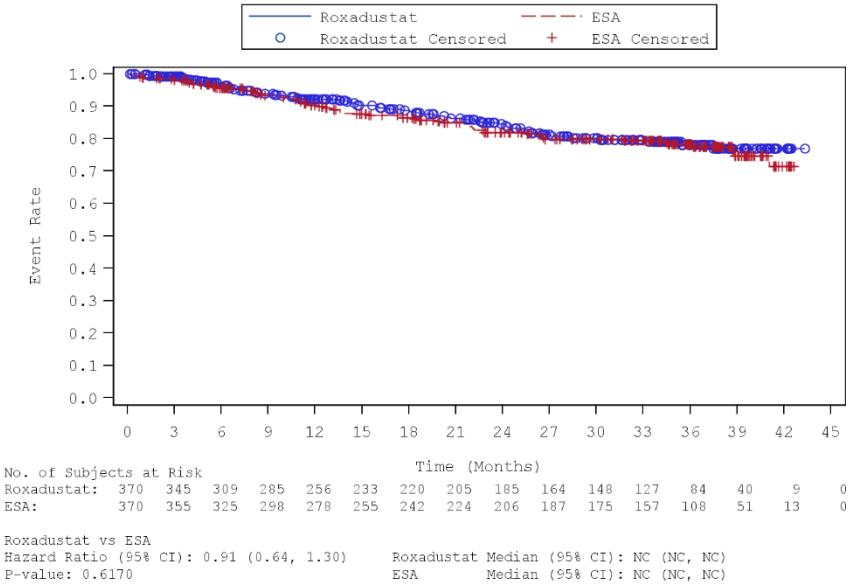


Abbildung Anhang 4G-1072: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

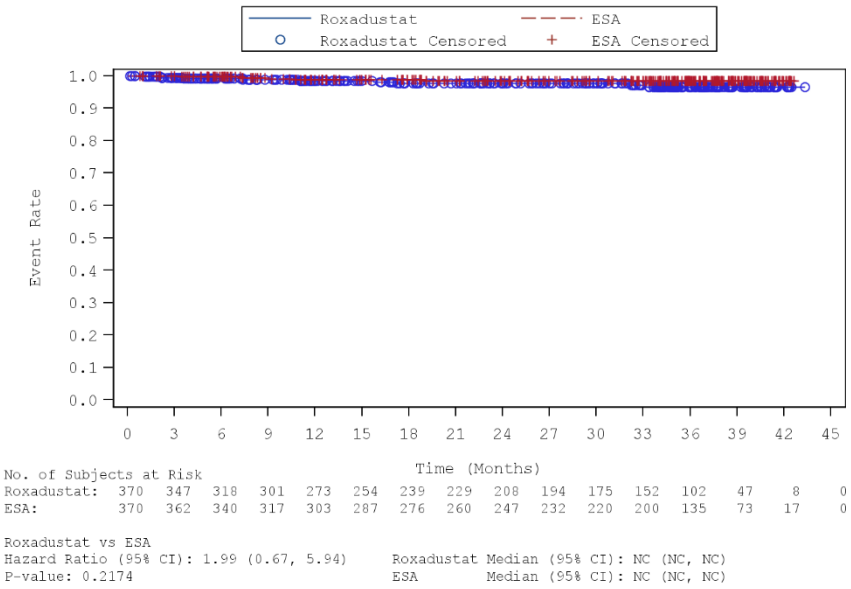


Abbildung Anhang 4G-1073: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

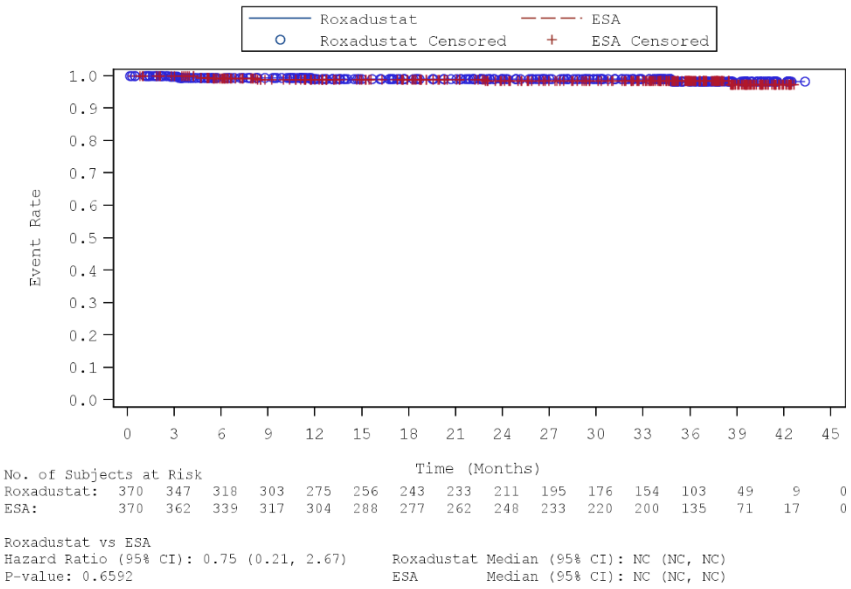


Abbildung Anhang 4G-1074: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Hypoxie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

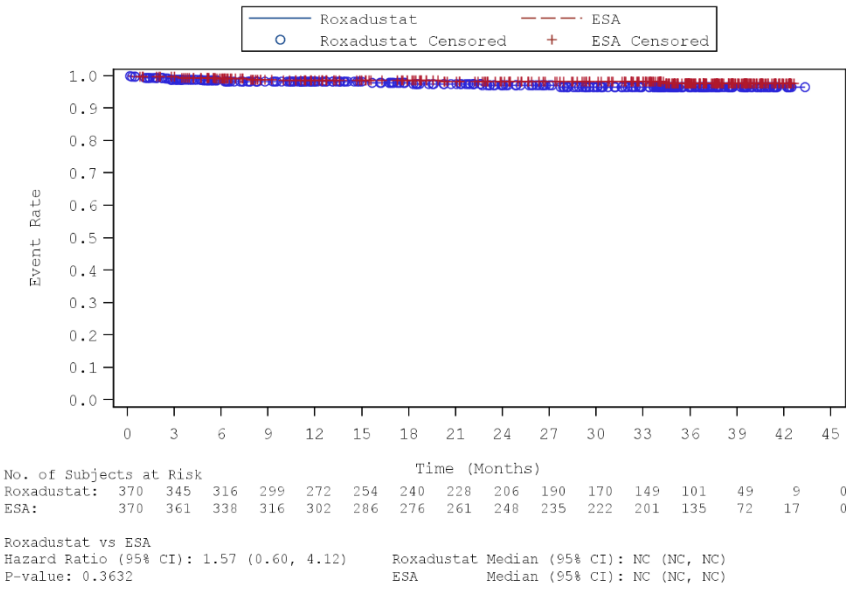


Abbildung Anhang 4G-1075: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Nasenverstopfung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

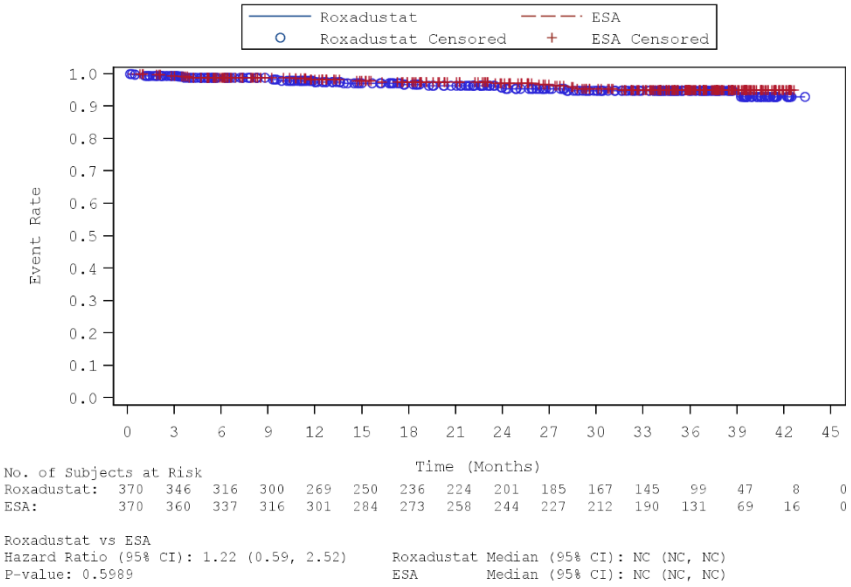


Abbildung Anhang 4G-1076: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

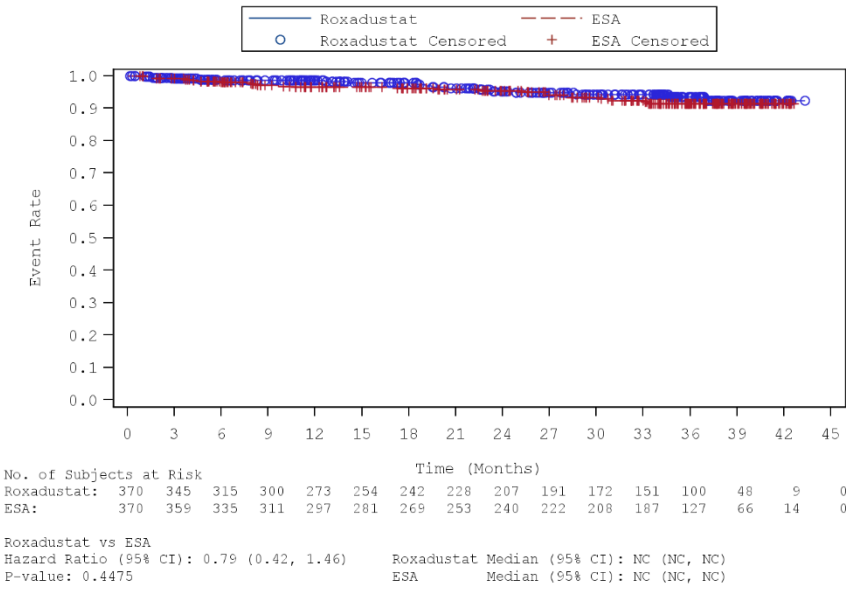


Abbildung Anhang 4G-1077: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

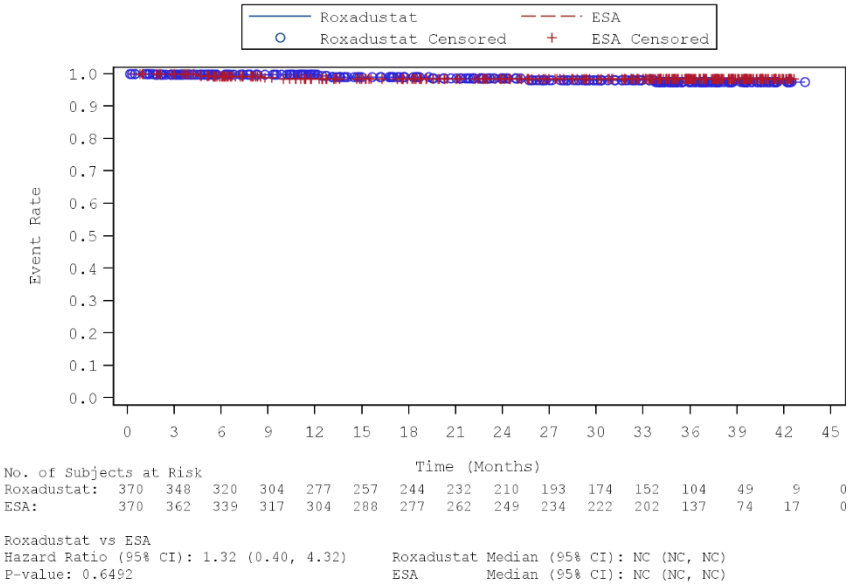


Abbildung Anhang 4G-1078: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Aspirationspneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

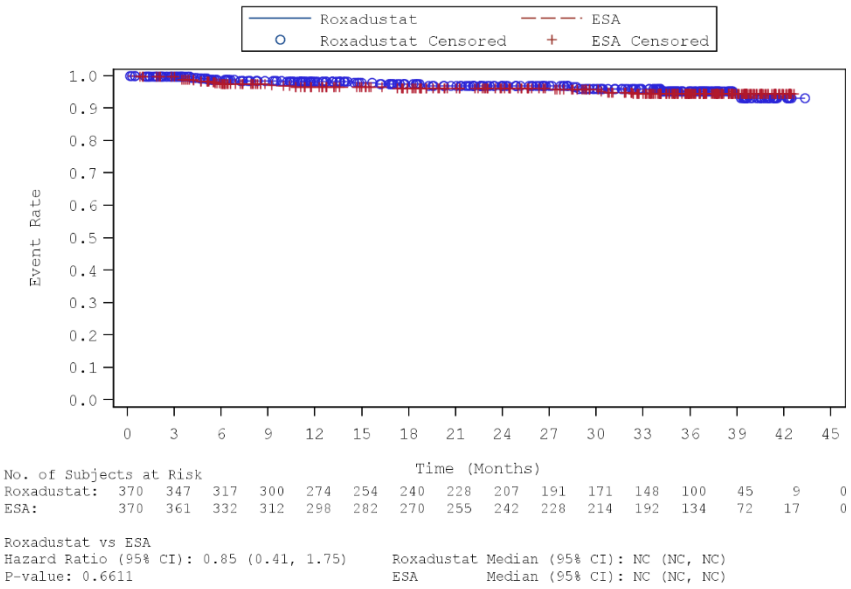


Abbildung Anhang 4G-1079: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten mit Auswurf“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

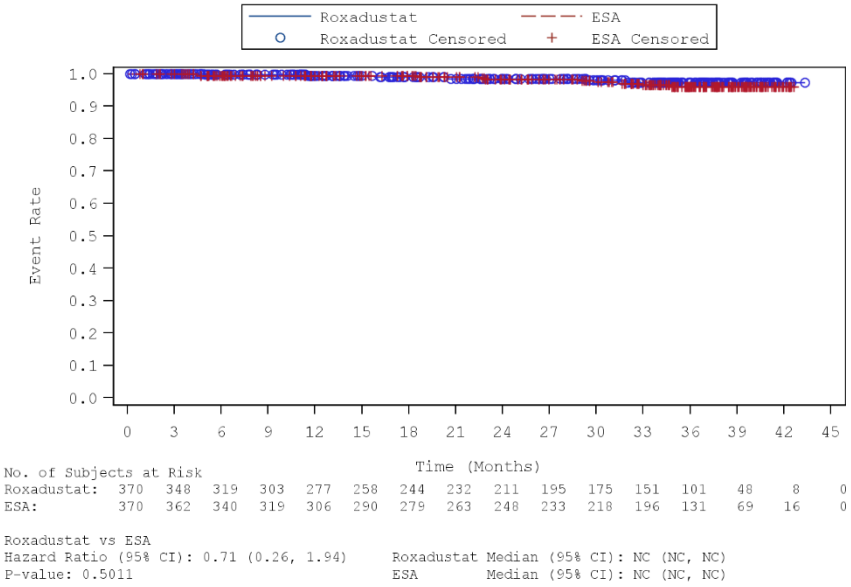


Abbildung Anhang 4G-1080: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pulmonale Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

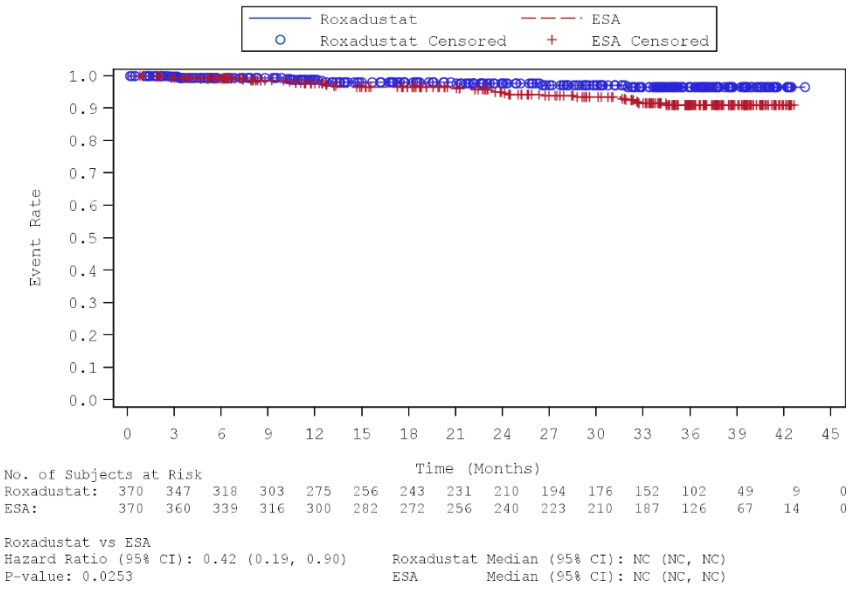


Abbildung Anhang 4G-1081: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

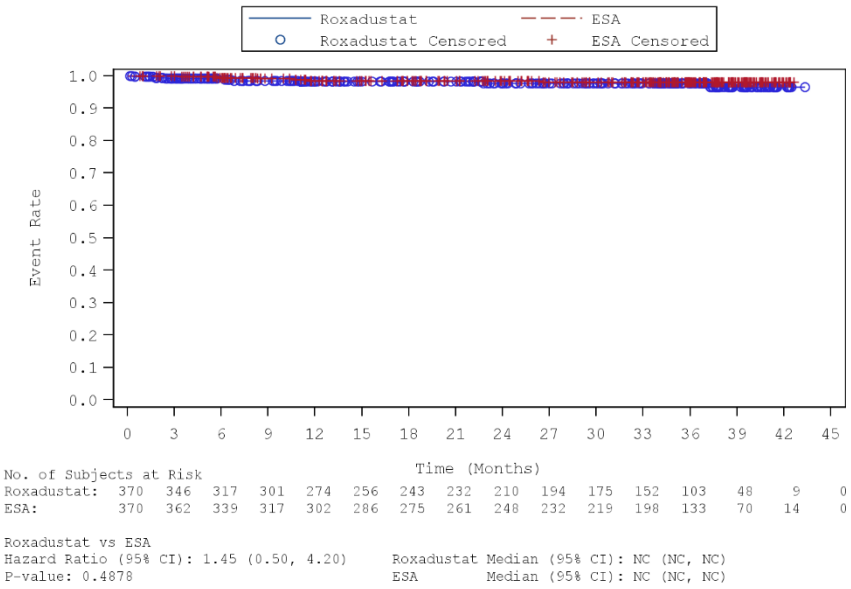


Abbildung Anhang 4G-1082: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenrasseln“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

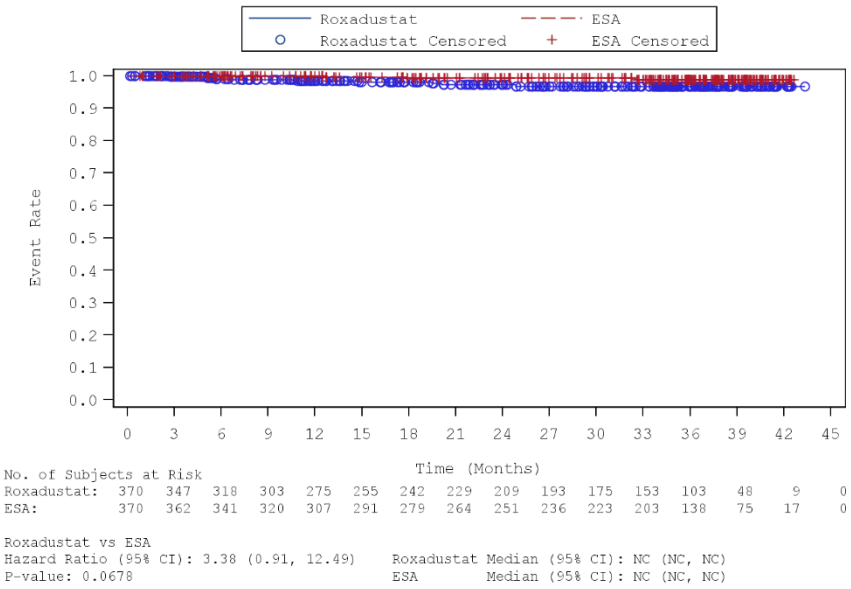


Abbildung Anhang 4G-1083: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

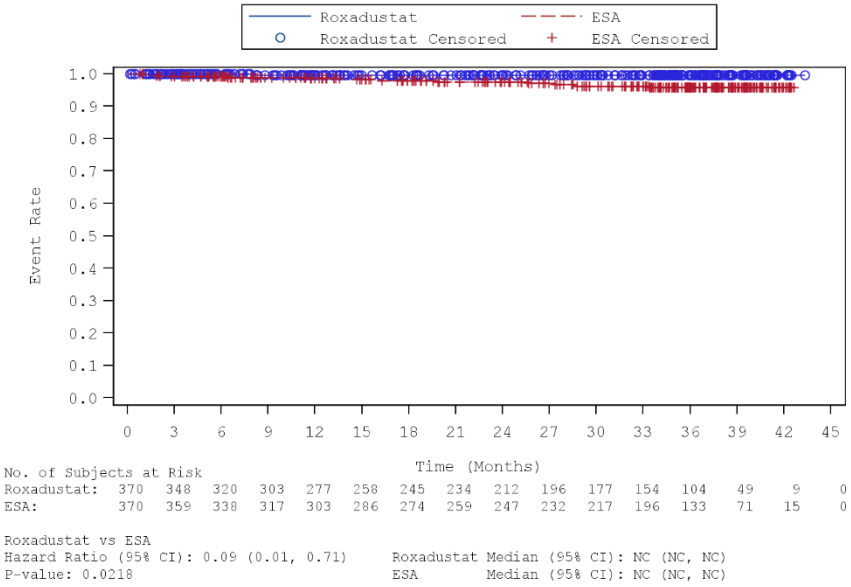


Abbildung Anhang 4G-1084: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atemwegkongestion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

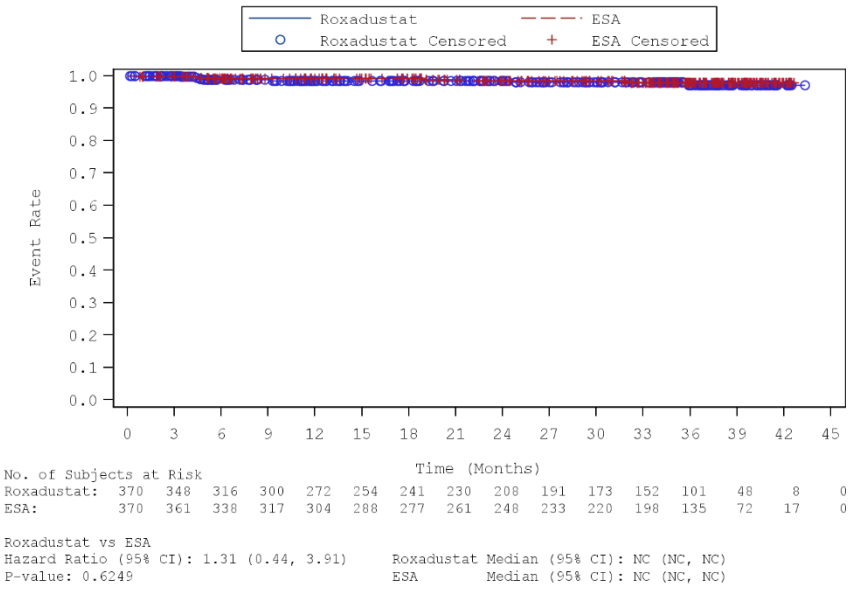


Abbildung Anhang 4G-1085: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

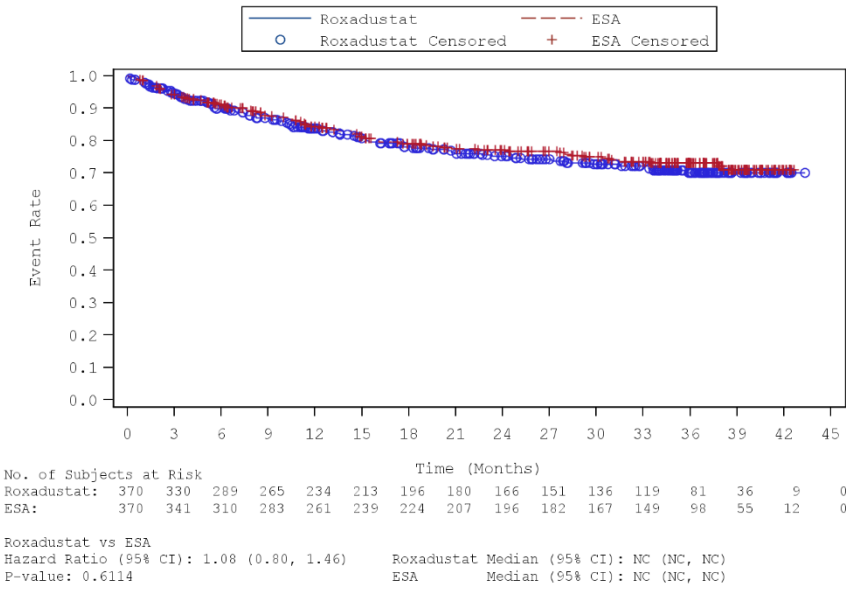


Abbildung Anhang 4G-1086: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

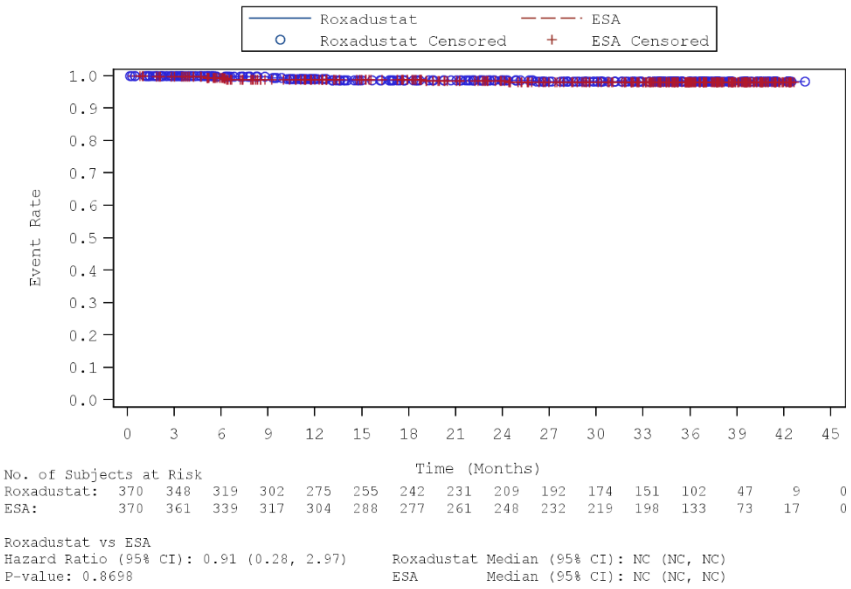


Abbildung Anhang 4G-1087: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Blase“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

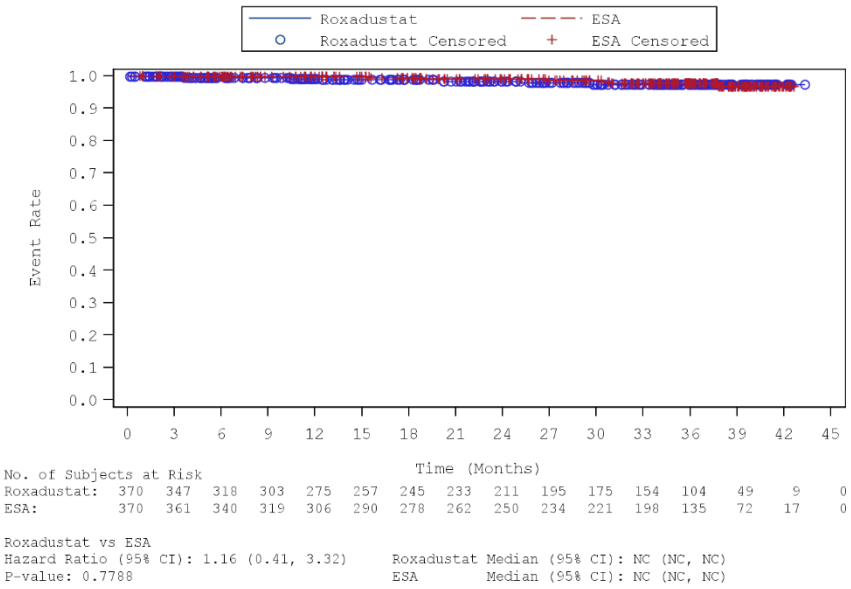


Abbildung Anhang 4G-1088: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Diabetischer Fuß“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

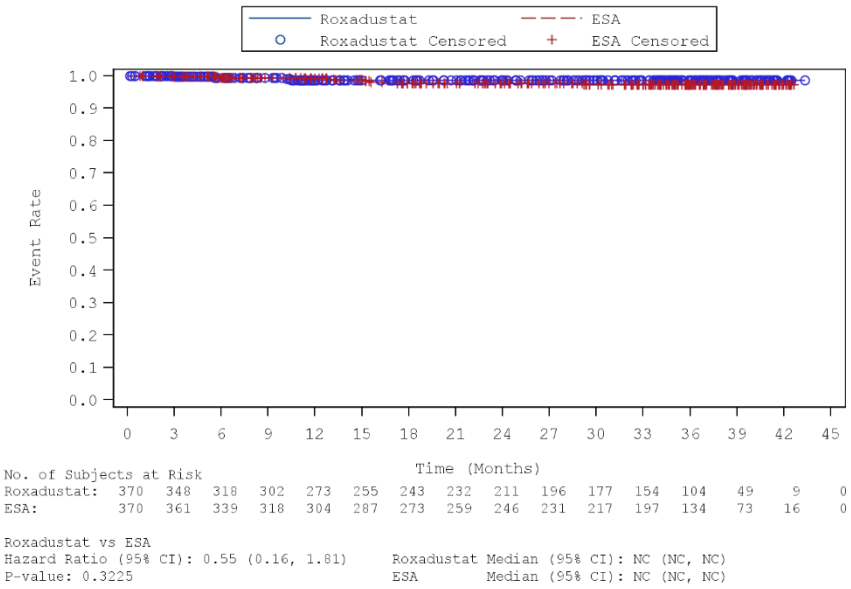


Abbildung Anhang 4G-1089: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Erythem“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

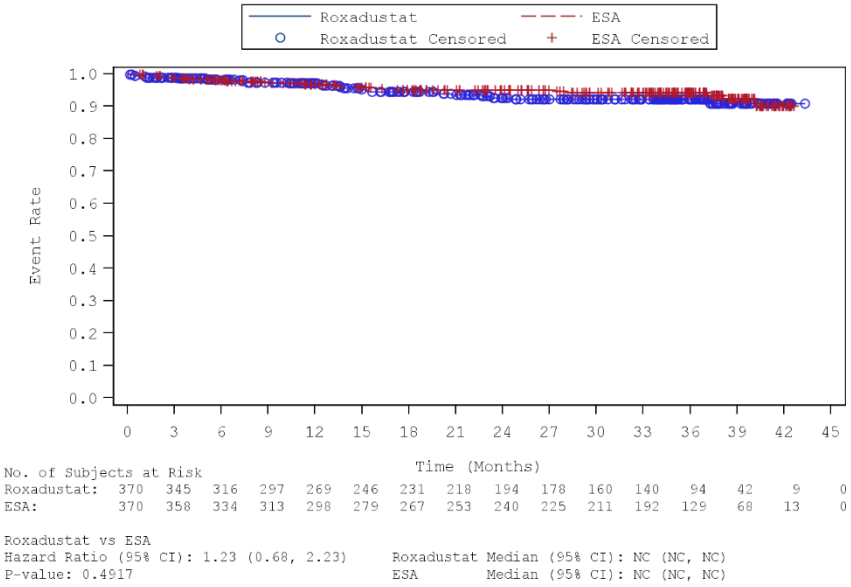


Abbildung Anhang 4G-1090: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

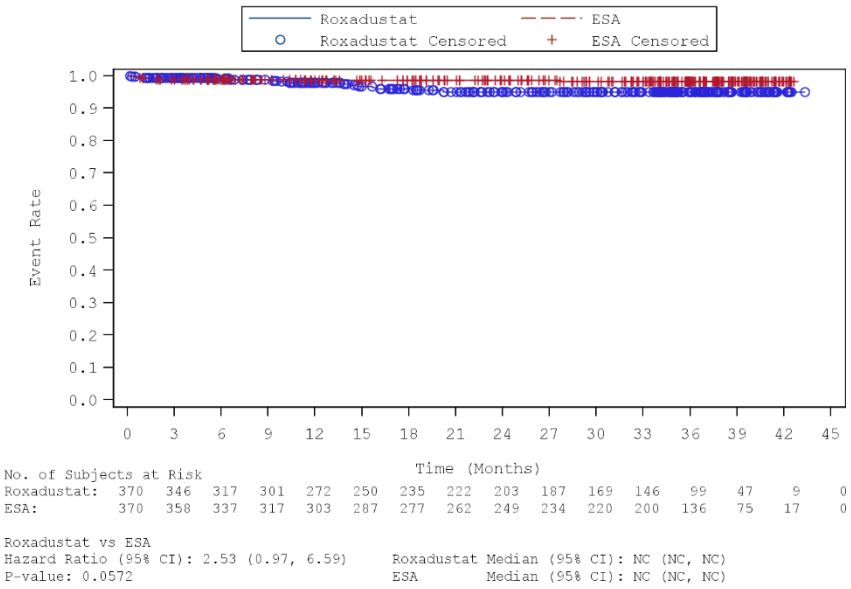


Abbildung Anhang 4G-1091: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ausschlag“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

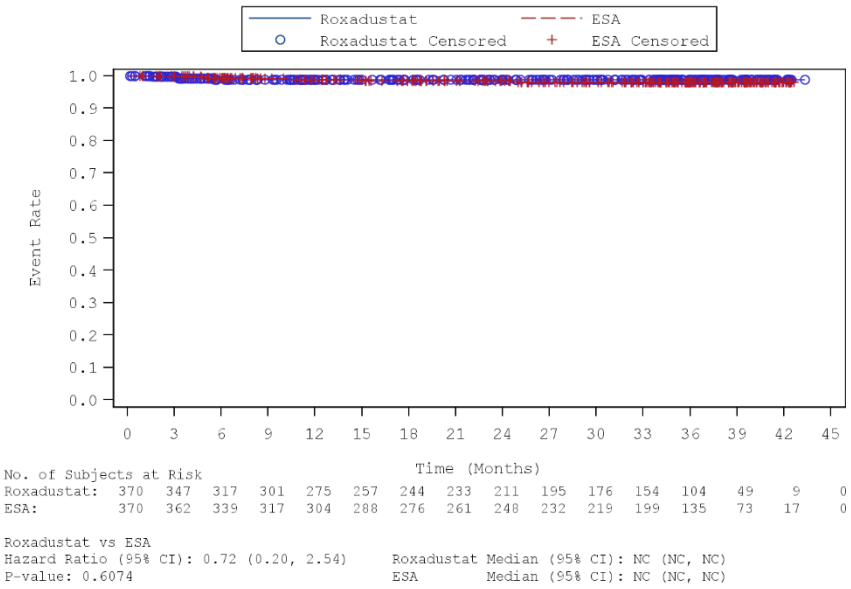


Abbildung Anhang 4G-1092: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautläsion“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

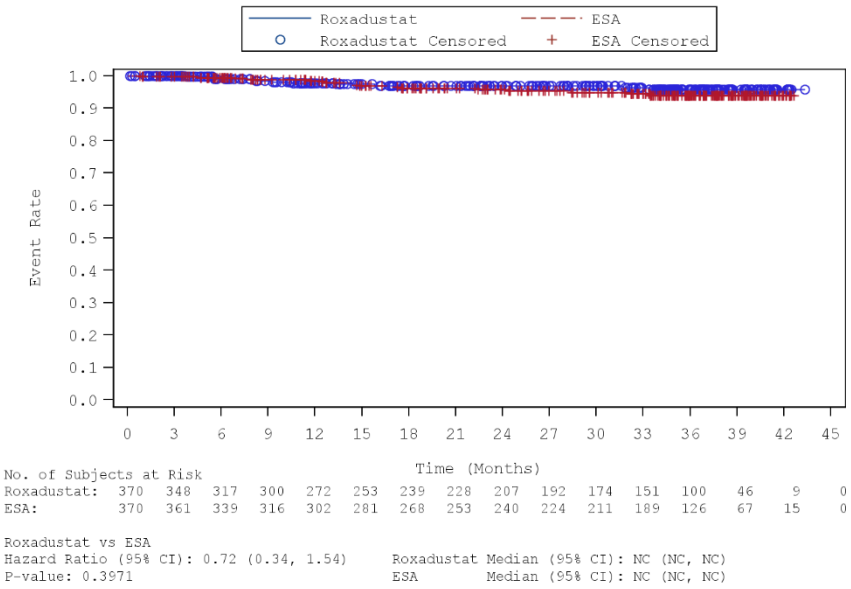


Abbildung Anhang 4G-1093: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

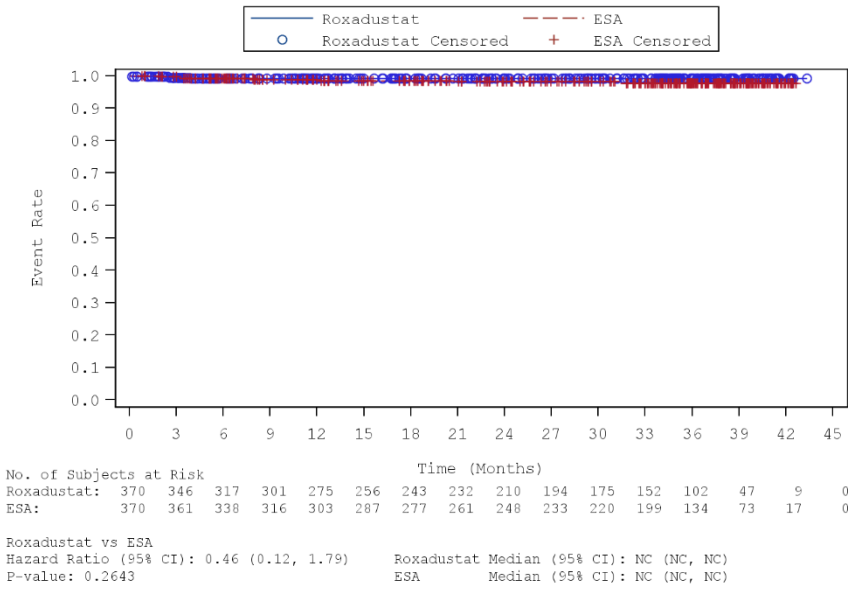


Abbildung Anhang 4G-1094: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Schwellendes Gesicht“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

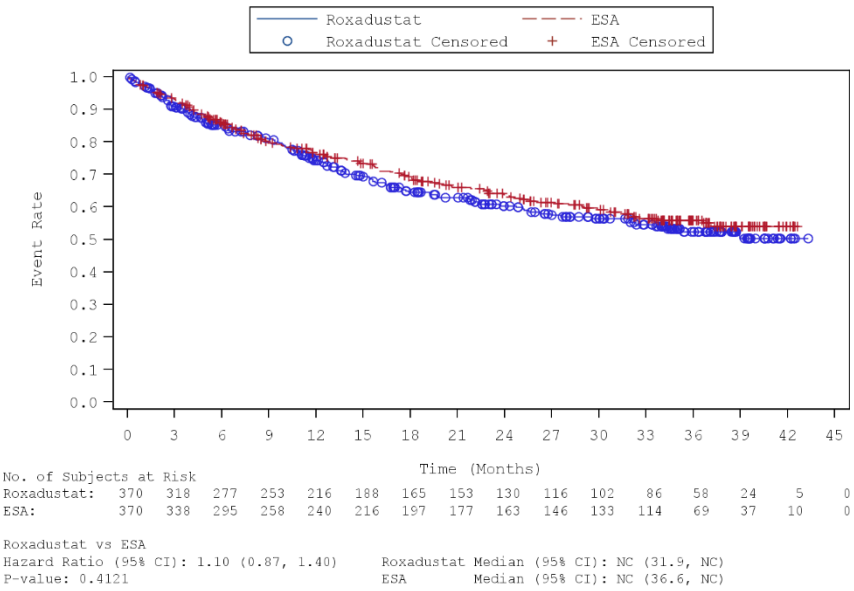


Abbildung Anhang 4G-1095: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

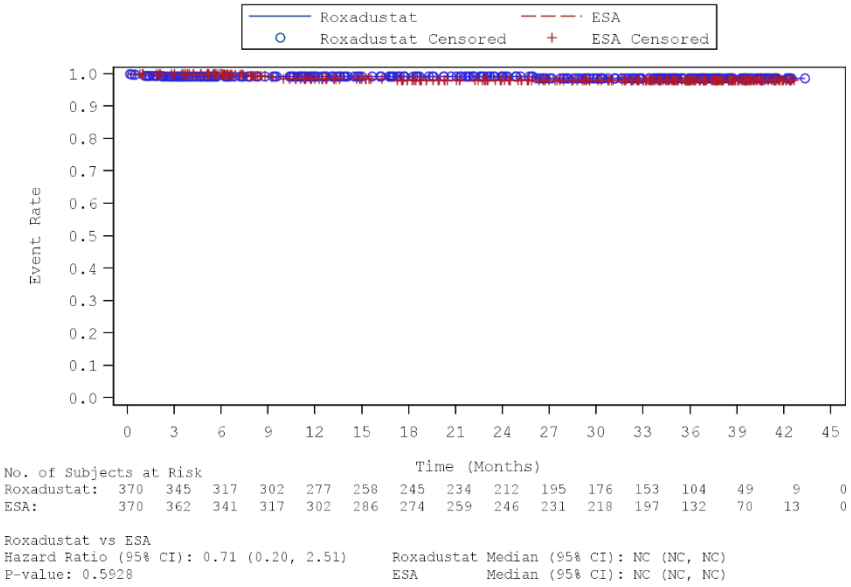


Abbildung Anhang 4G-1096: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Akzelerierte Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

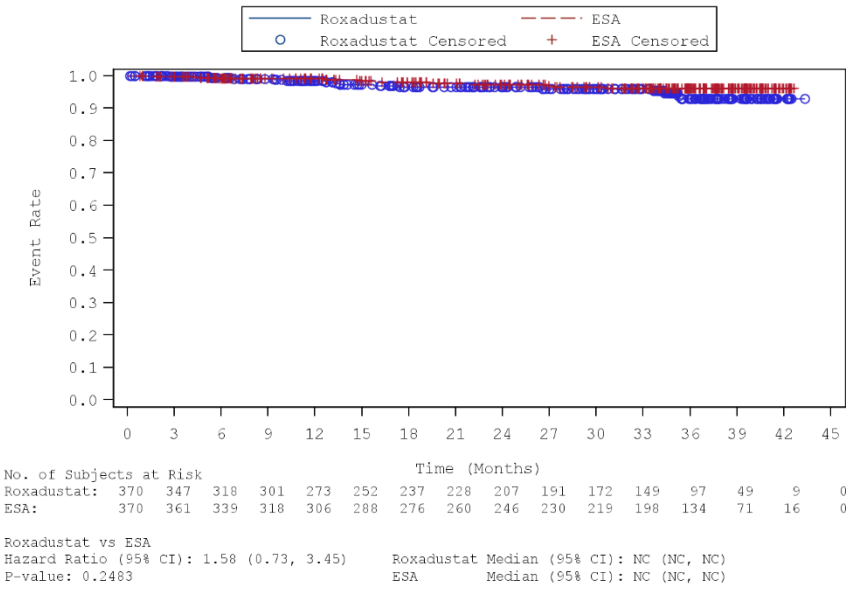


Abbildung Anhang 4G-1097: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

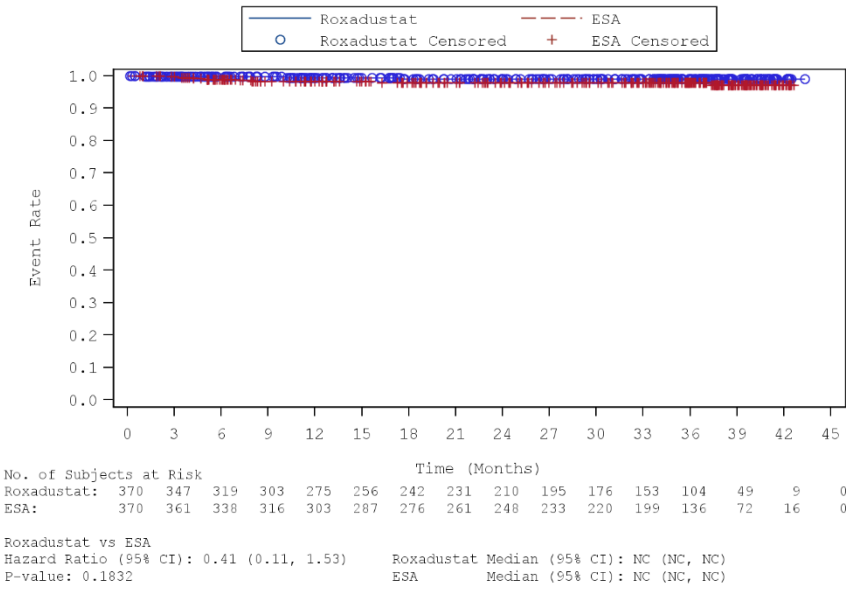


Abbildung Anhang 4G-1098: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

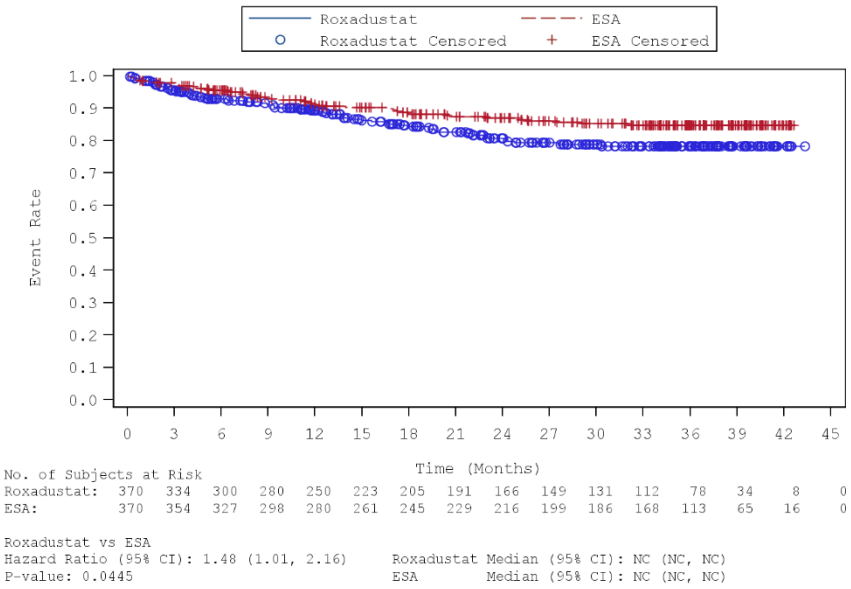


Abbildung Anhang 4G-1099: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

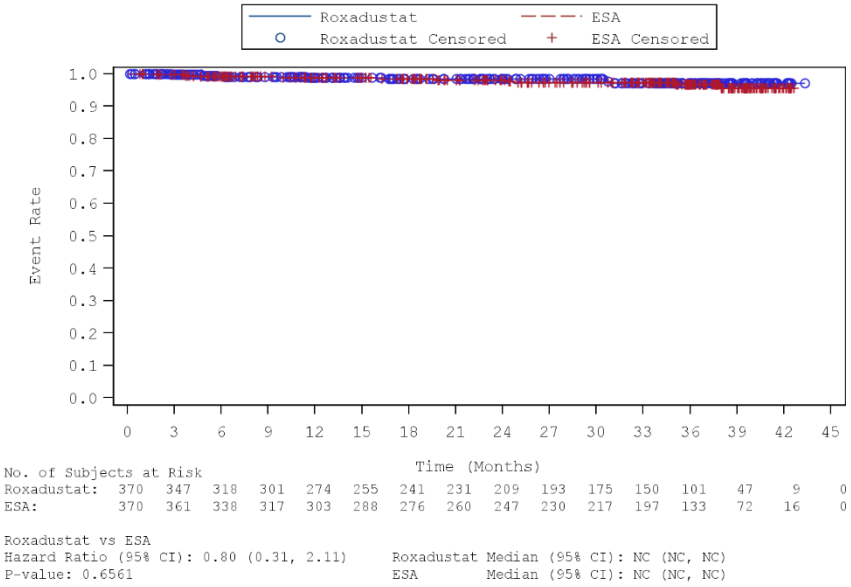


Abbildung Anhang 4G-1100: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertensive Krise“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

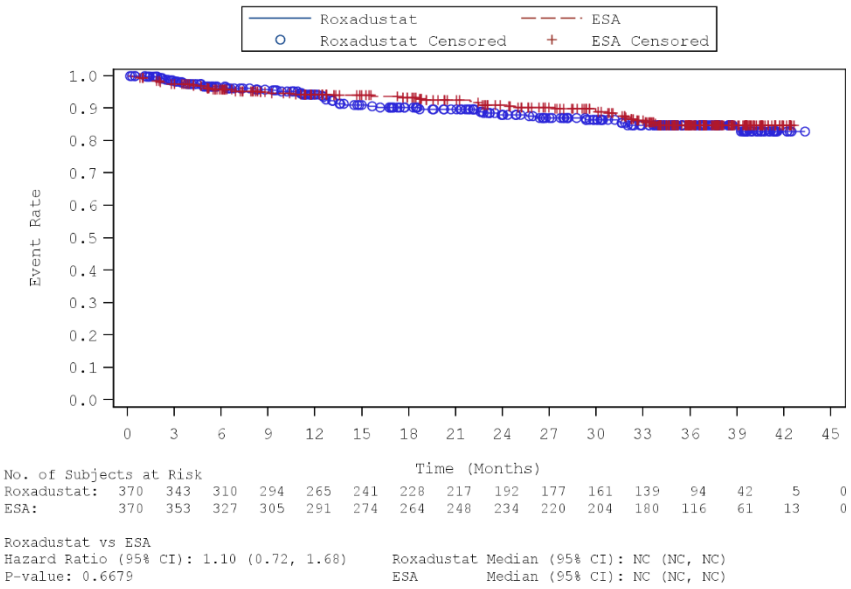


Abbildung Anhang 4G-1101: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

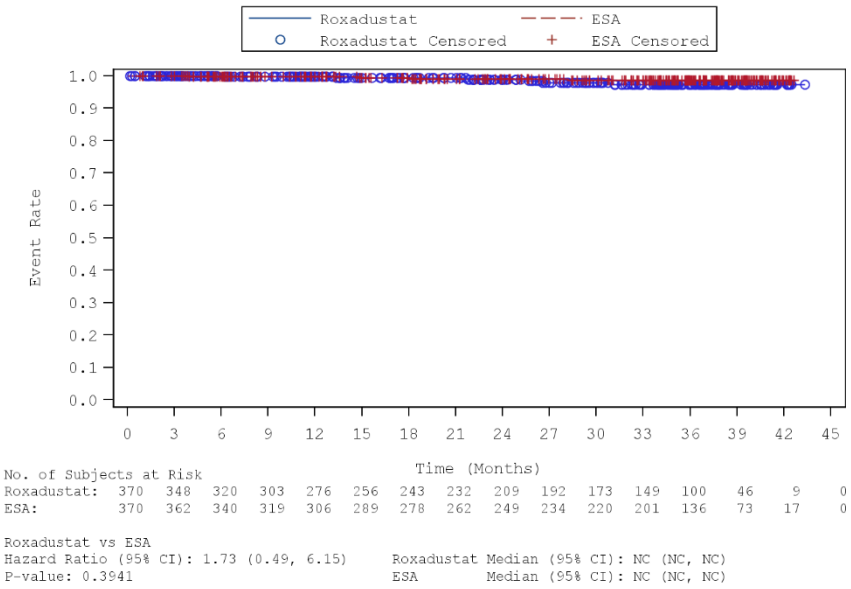


Abbildung Anhang 4G-1102: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

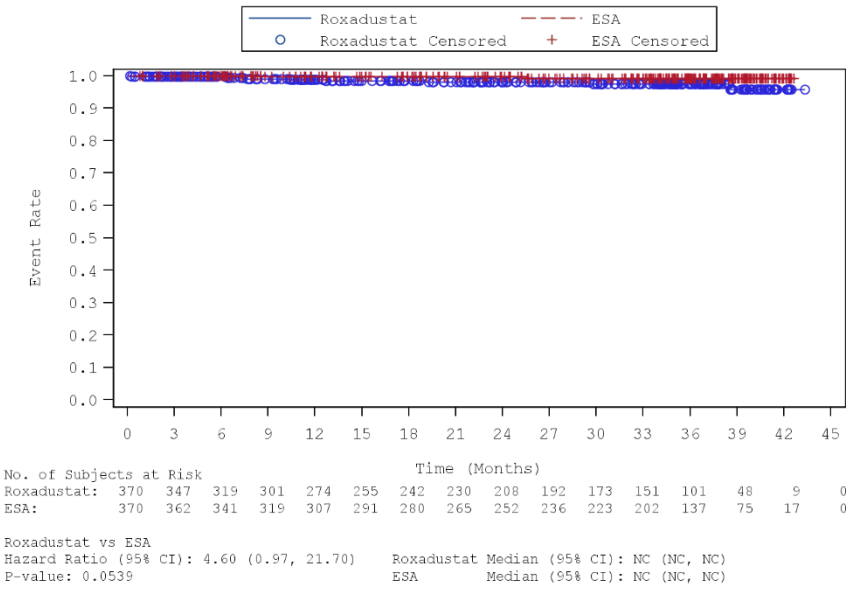


Abbildung Anhang 4G-1103: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Ischämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

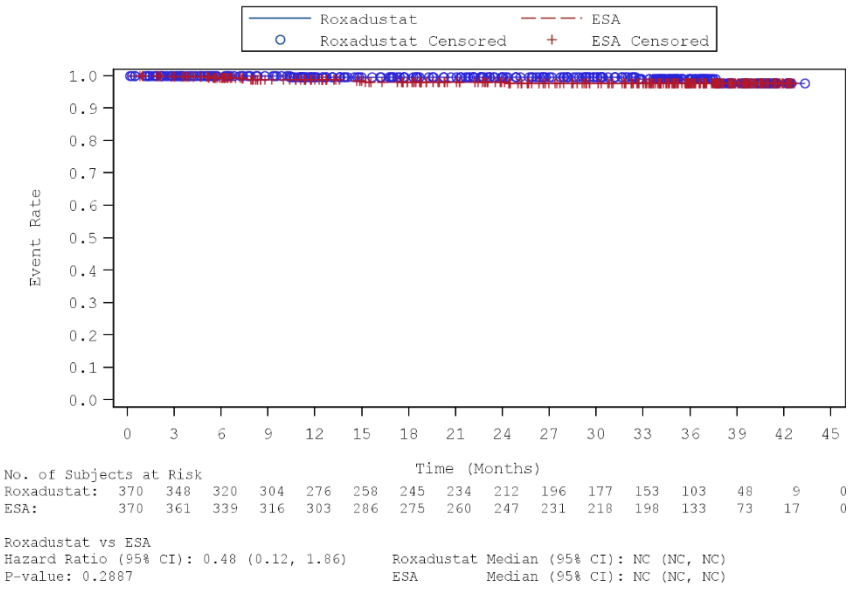


Abbildung Anhang 4G-1104: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere Gefäßerkrankung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

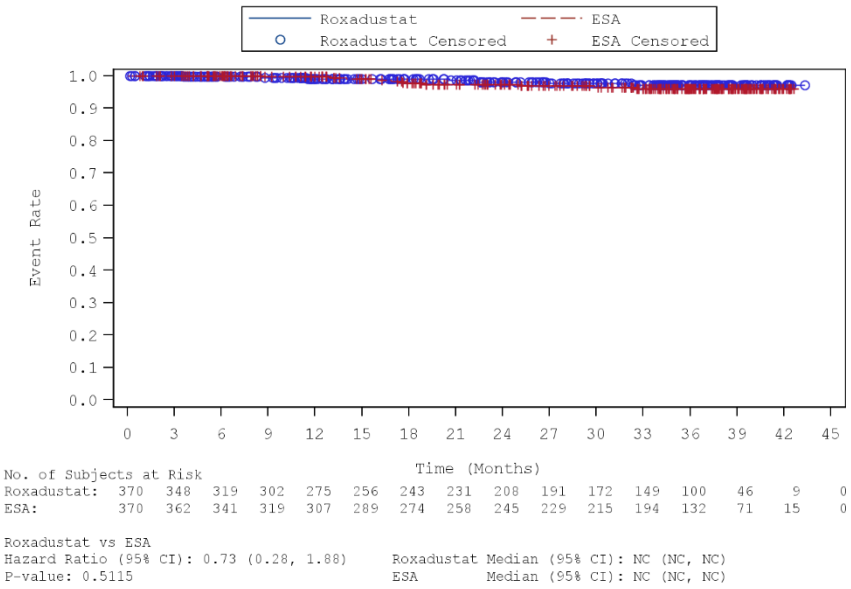


Abbildung Anhang 4G-1105: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Venenstenose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

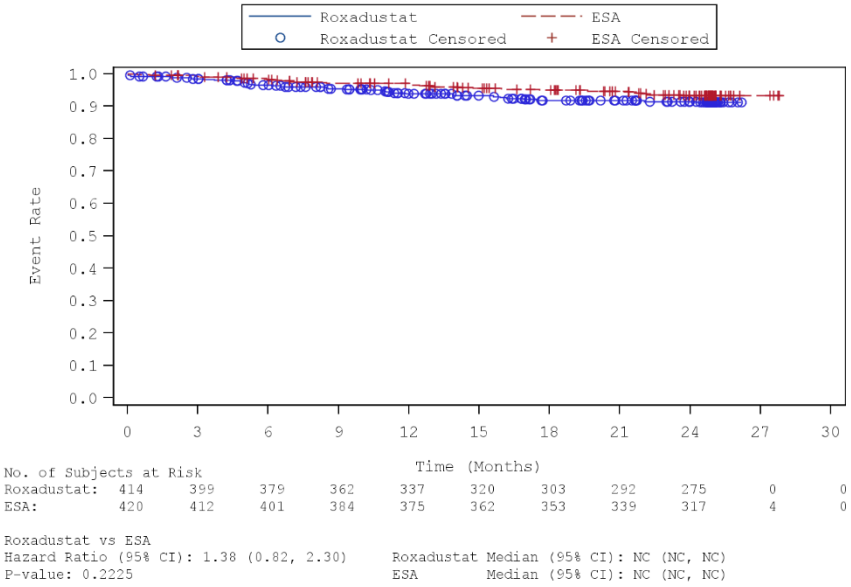


Abbildung Anhang 4G-1106: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

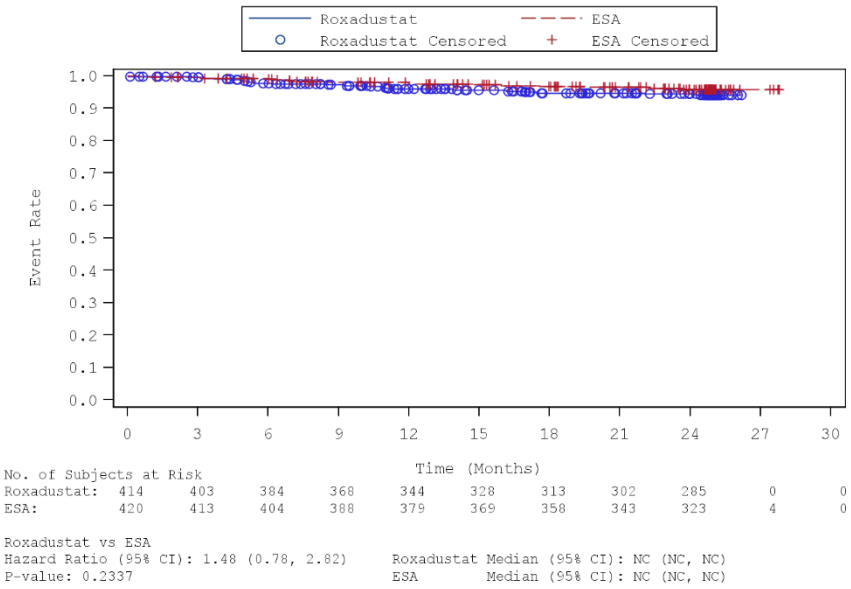


Abbildung Anhang 4G-1107: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

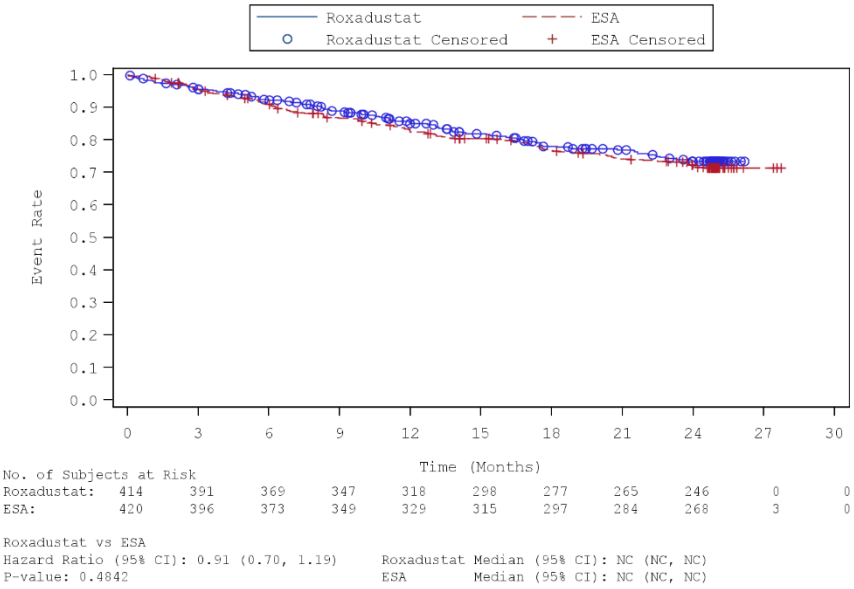


Abbildung Anhang 4G-1108: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

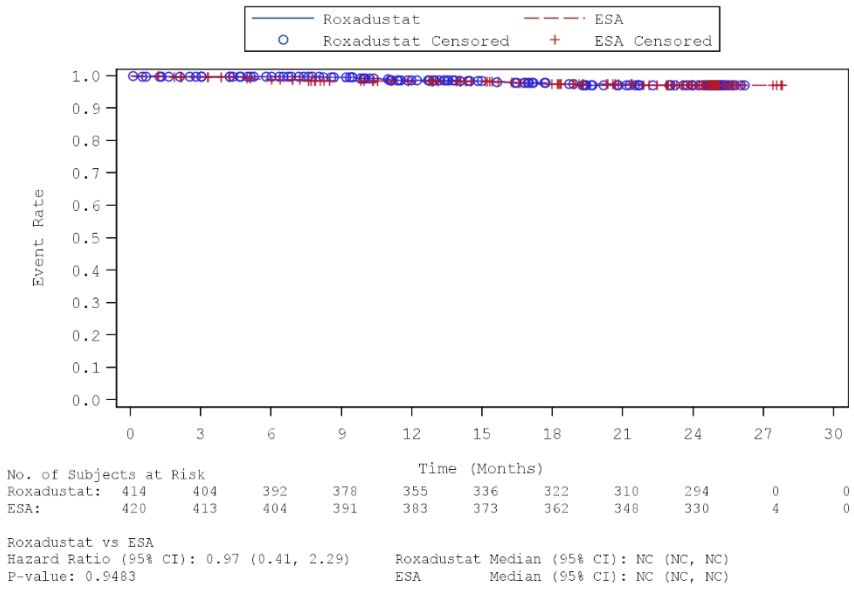


Abbildung Anhang 4G-1109: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

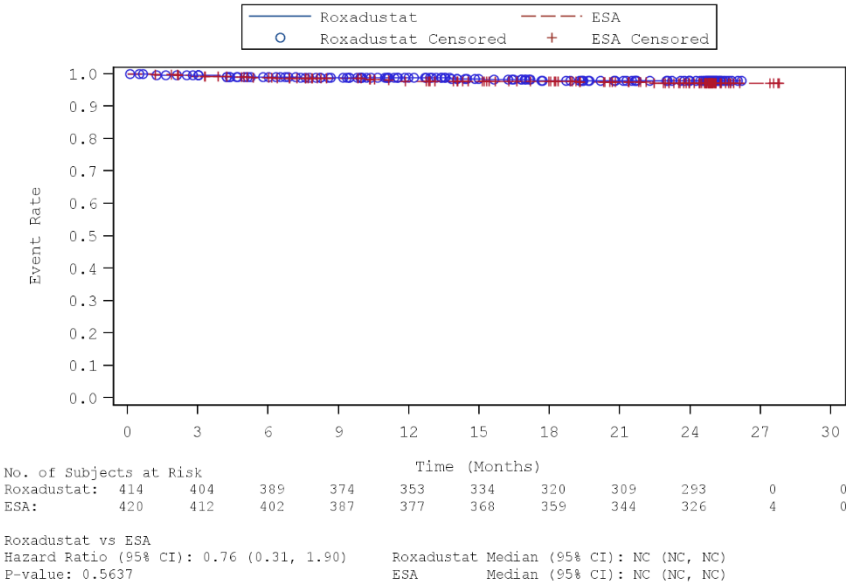


Abbildung Anhang 4G-1110: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Angina pectoris“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

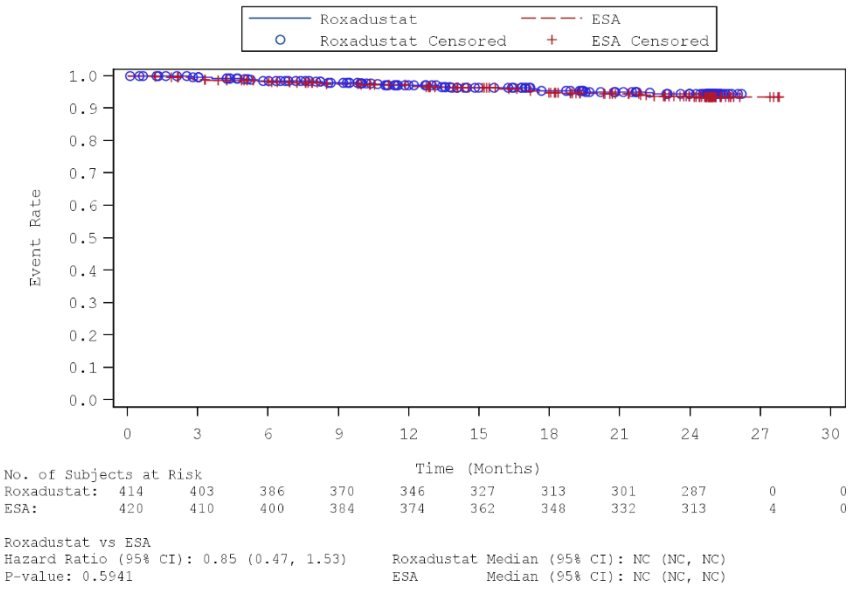


Abbildung Anhang 4G-1111: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

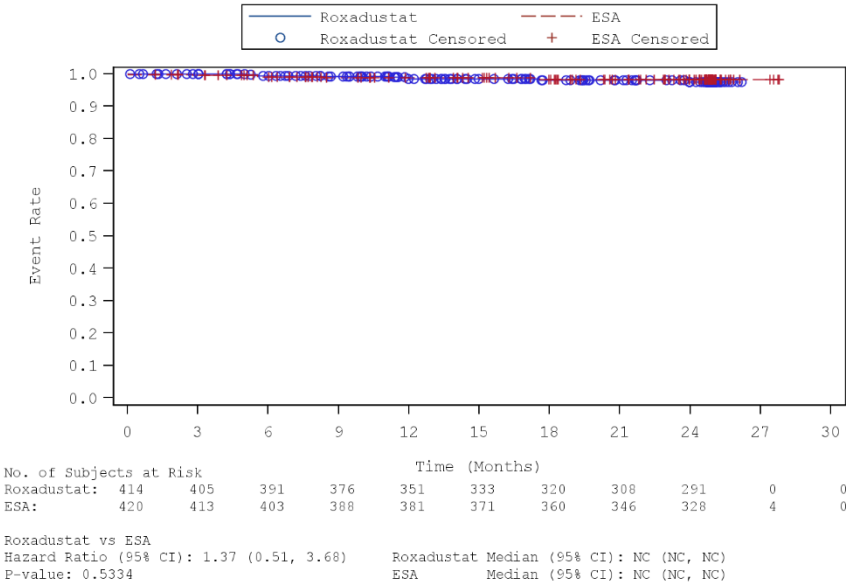


Abbildung Anhang 4G-1112: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Atrioventrikulärer Block ersten Grades“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

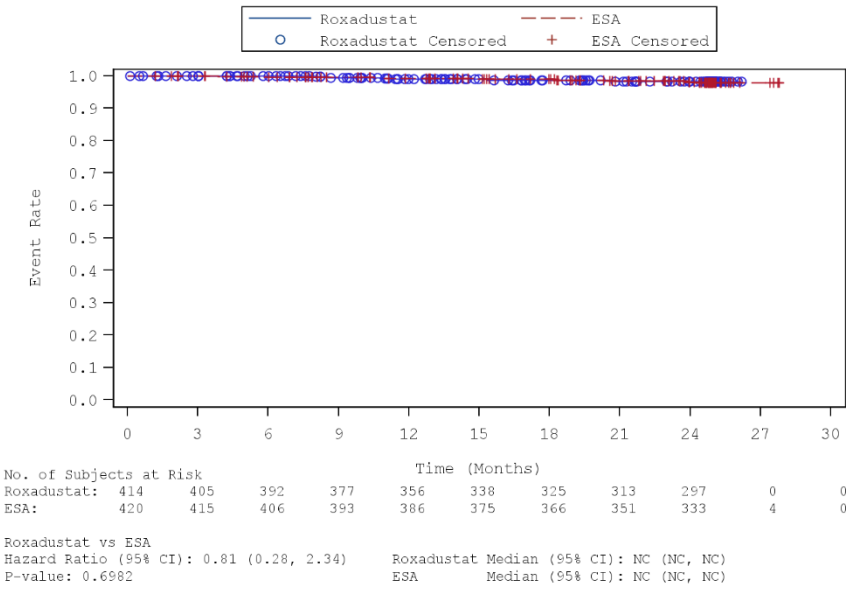


Abbildung Anhang 4G-1113: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

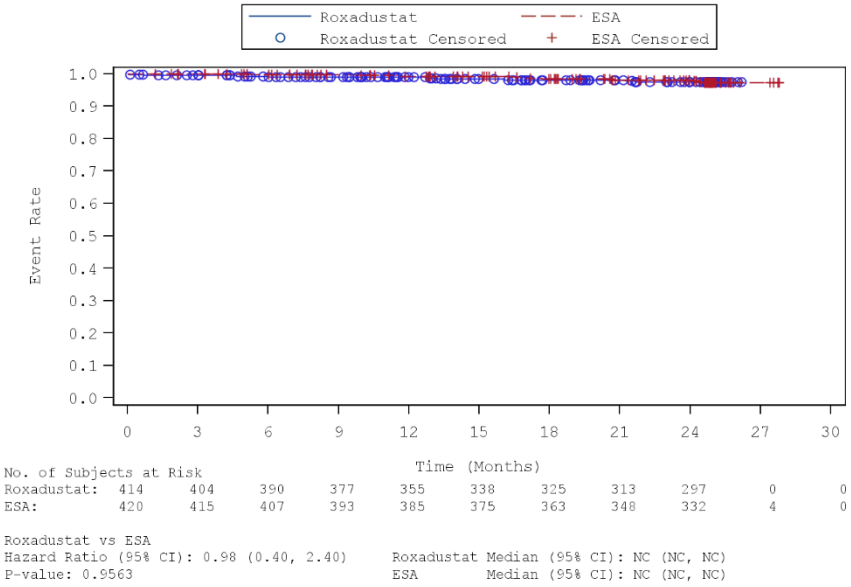


Abbildung Anhang 4G-1114: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

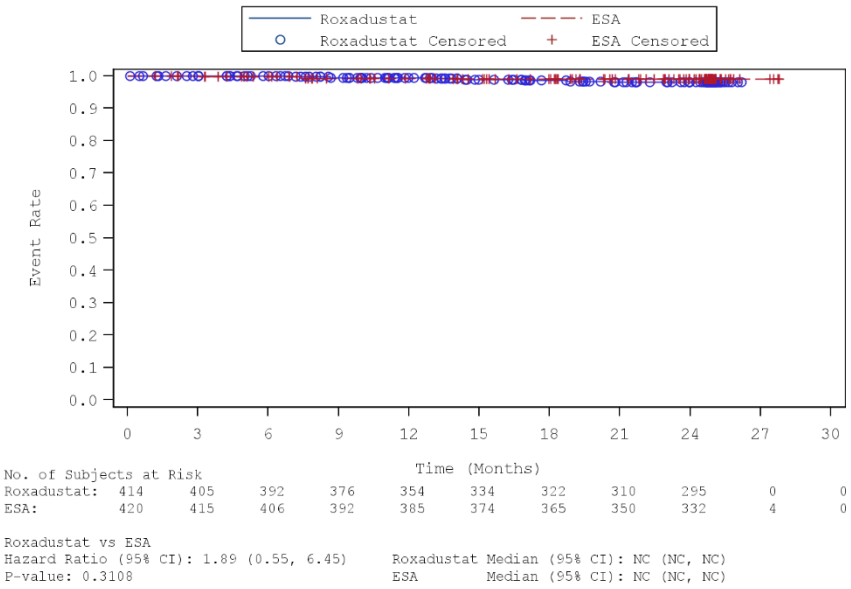


Abbildung Anhang 4G-1115: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

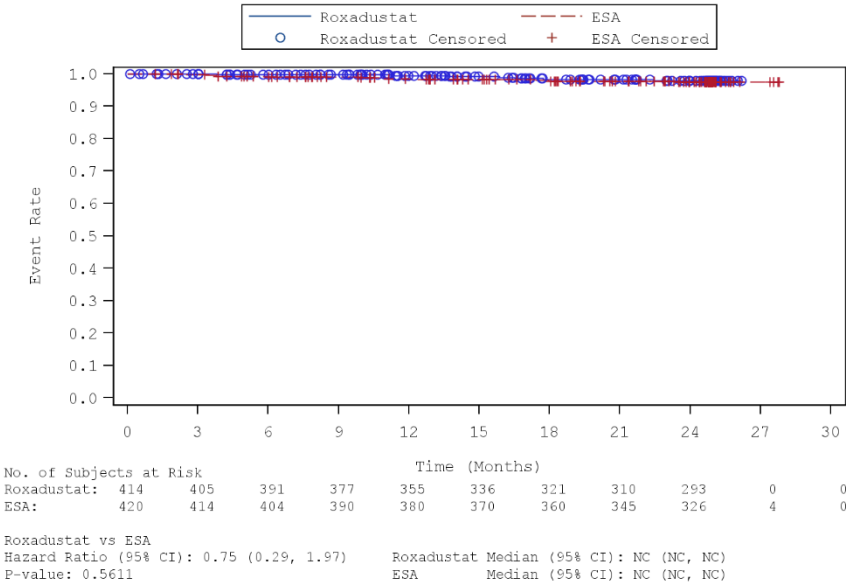


Abbildung Anhang 4G-1116: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Myokardiale Ischämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

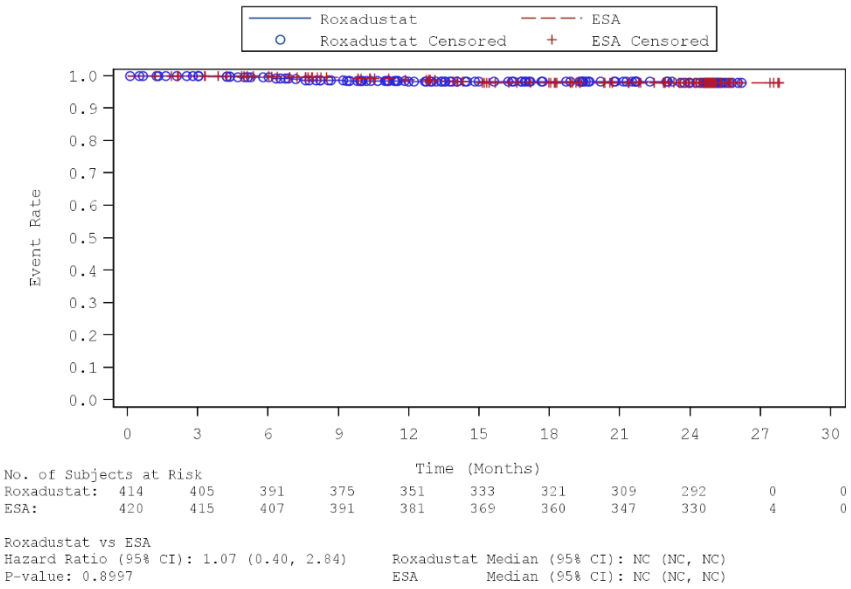


Abbildung Anhang 4G-1117: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Tachykardie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

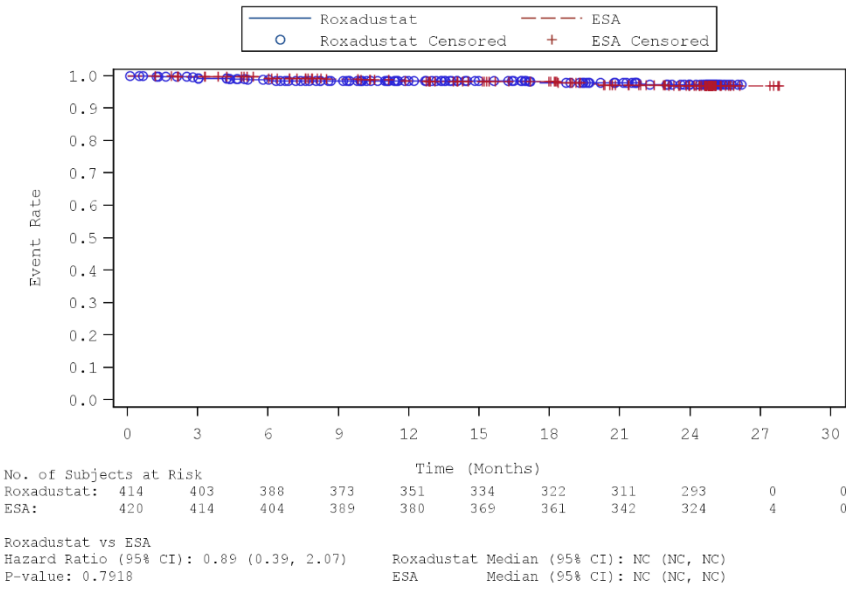


Abbildung Anhang 4G-1118: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

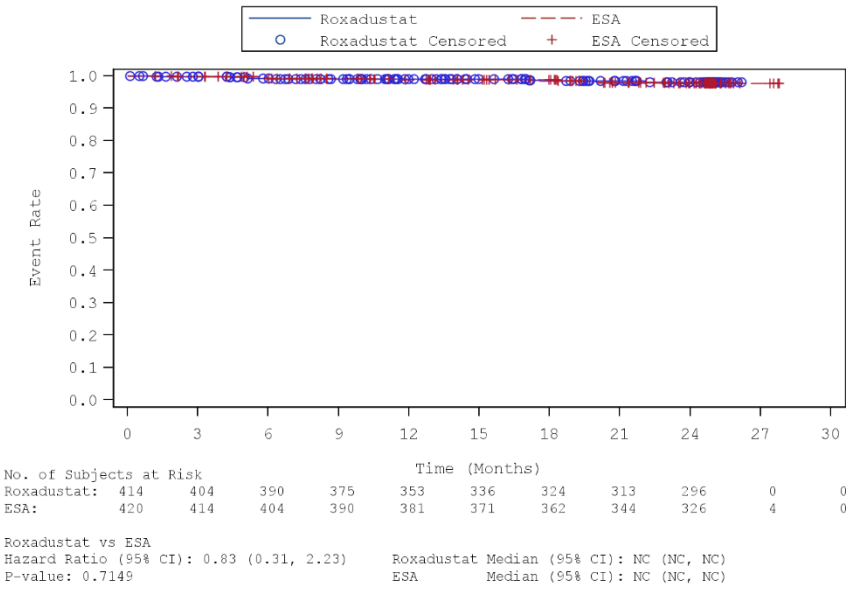


Abbildung Anhang 4G-1119: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Vertigo“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

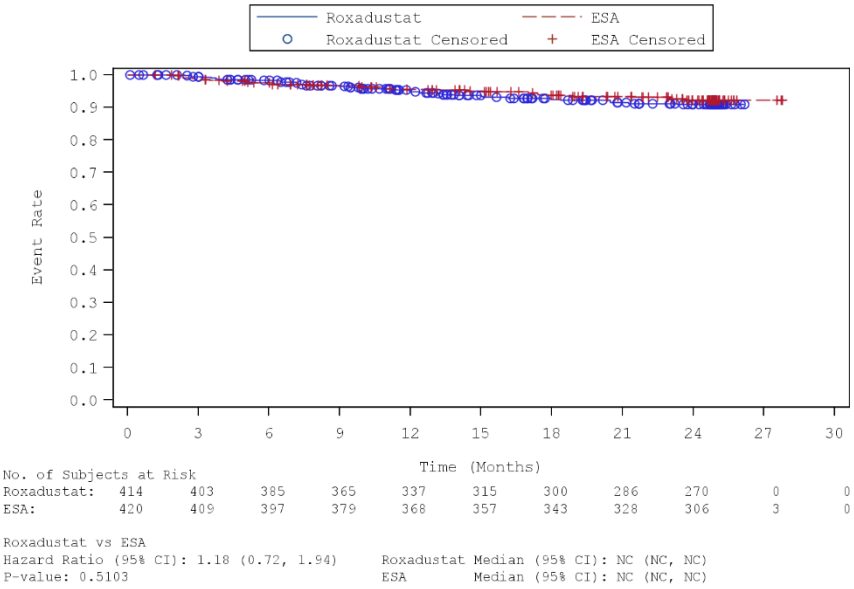


Abbildung Anhang 4G-1120: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

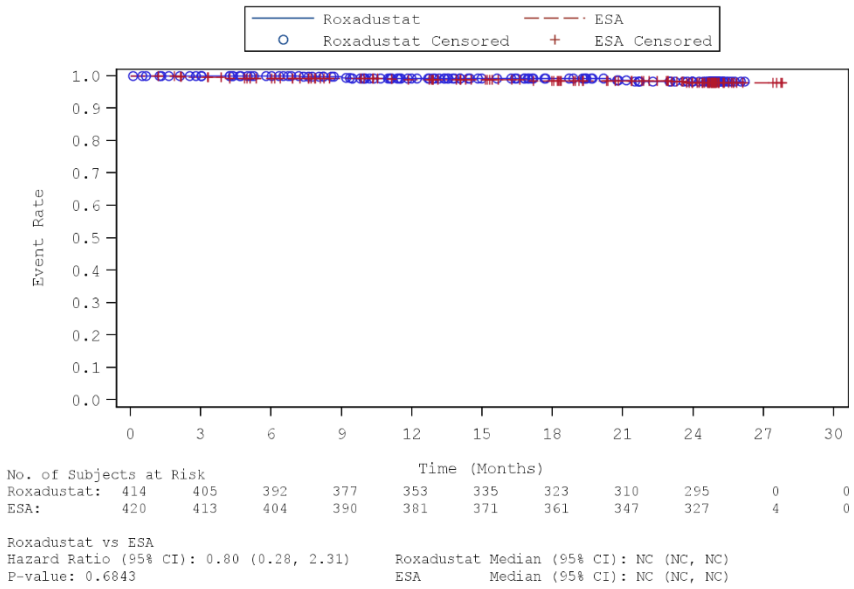


Abbildung Anhang 4G-1121: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

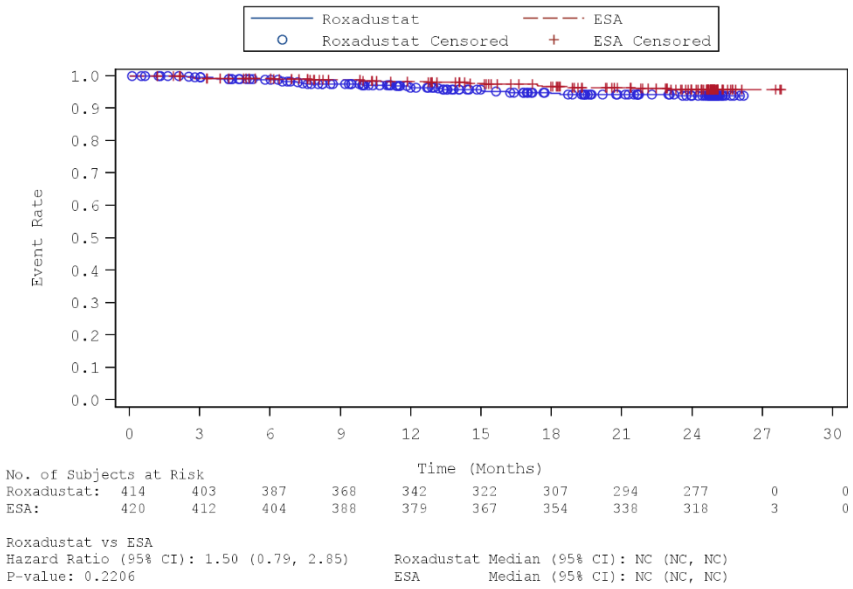


Abbildung Anhang 4G-1122: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Endokrine Erkrankungen – Hyperparathyreoidismus sekundär“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

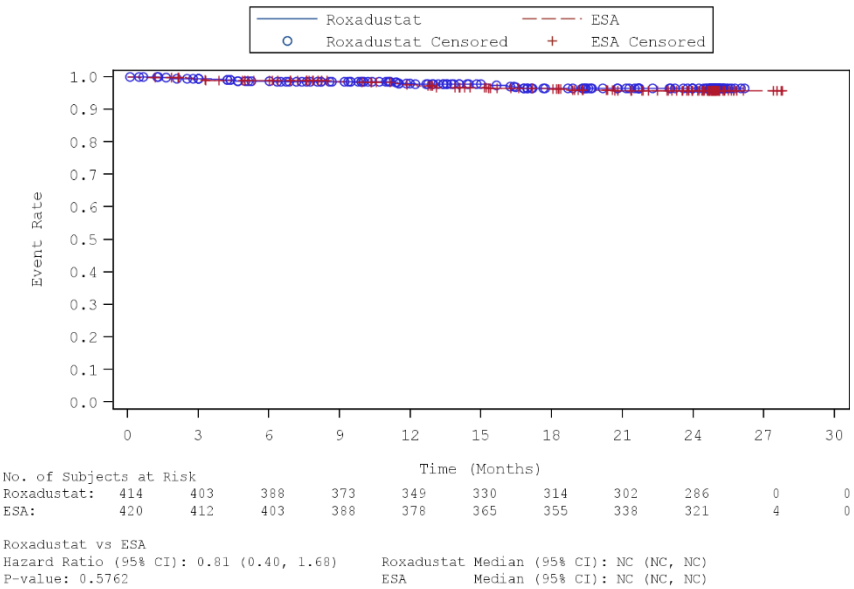


Abbildung Anhang 4G-1123: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

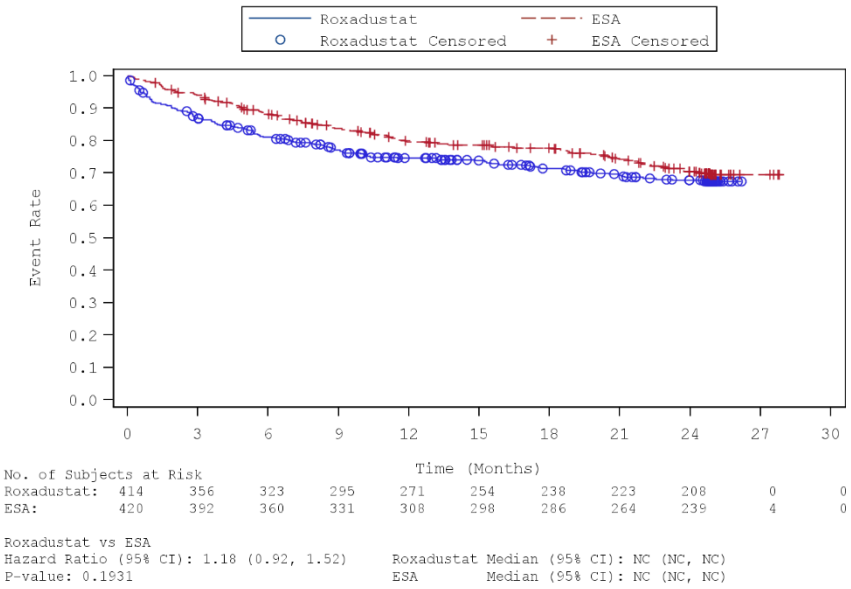


Abbildung Anhang 4G-1124: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

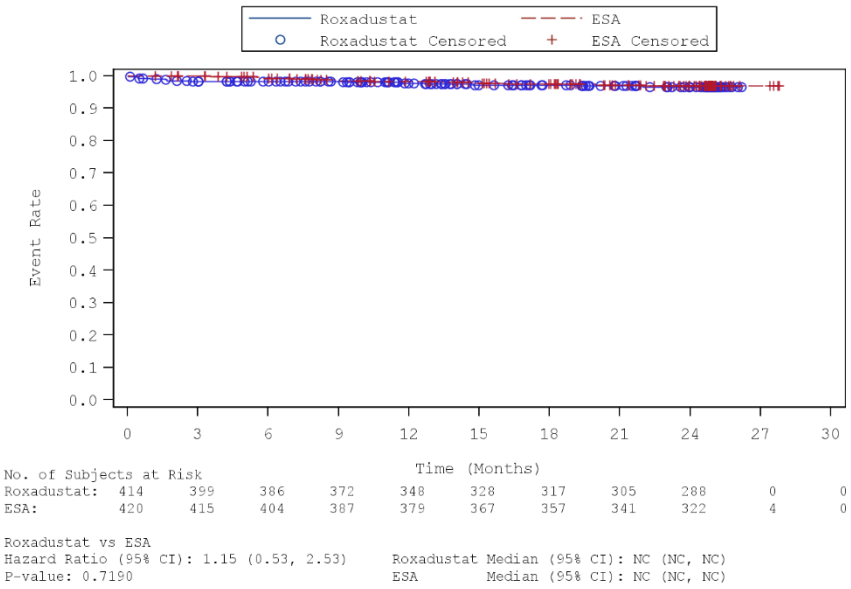


Abbildung Anhang 4G-1125: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Abdominalschmerz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

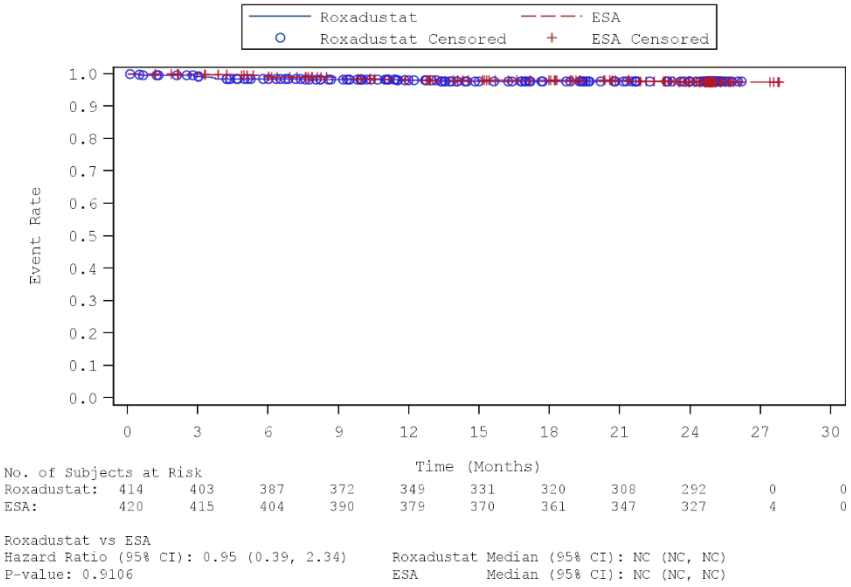


Abbildung Anhang 4G-1126: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Schmerzen Oberbauch“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

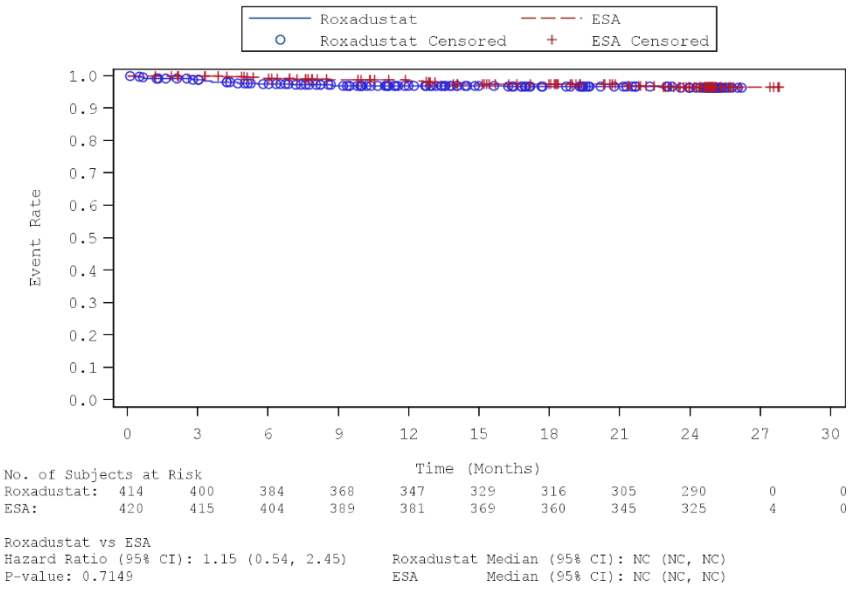


Abbildung Anhang 4G-1127: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

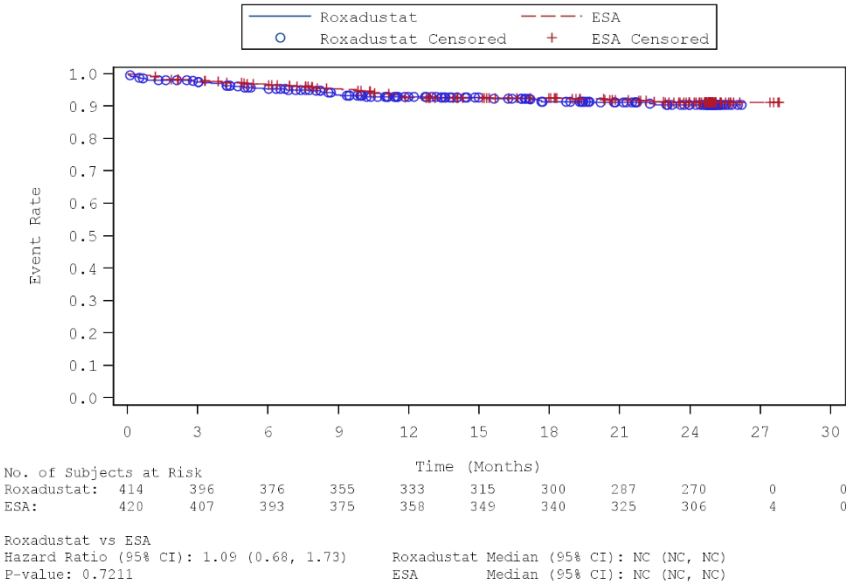


Abbildung Anhang 4G-1128: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

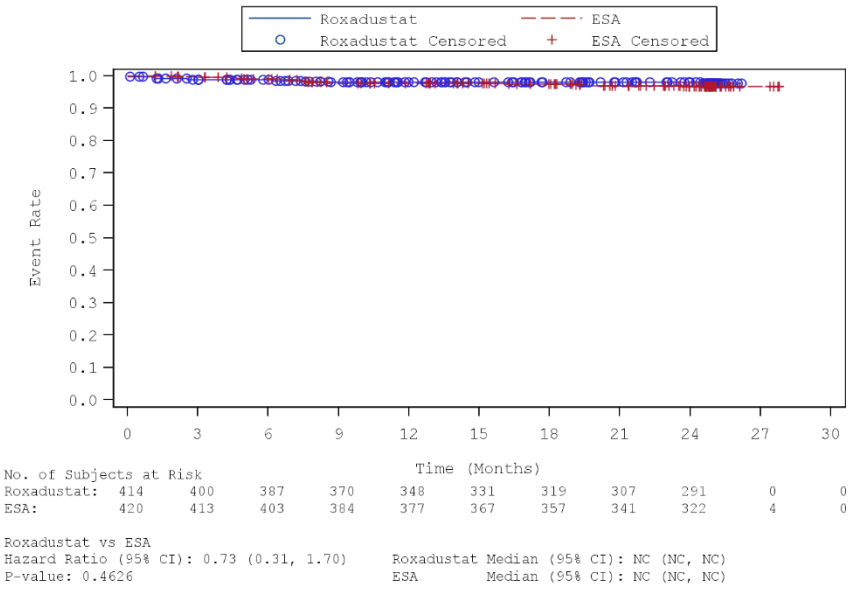


Abbildung Anhang 4G-1129: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Dyspepsie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

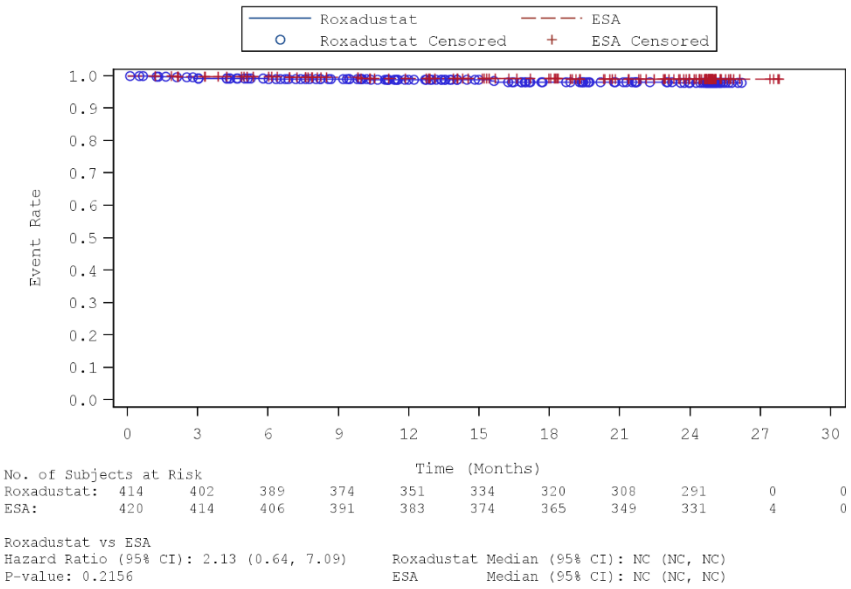


Abbildung Anhang 4G-1130: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

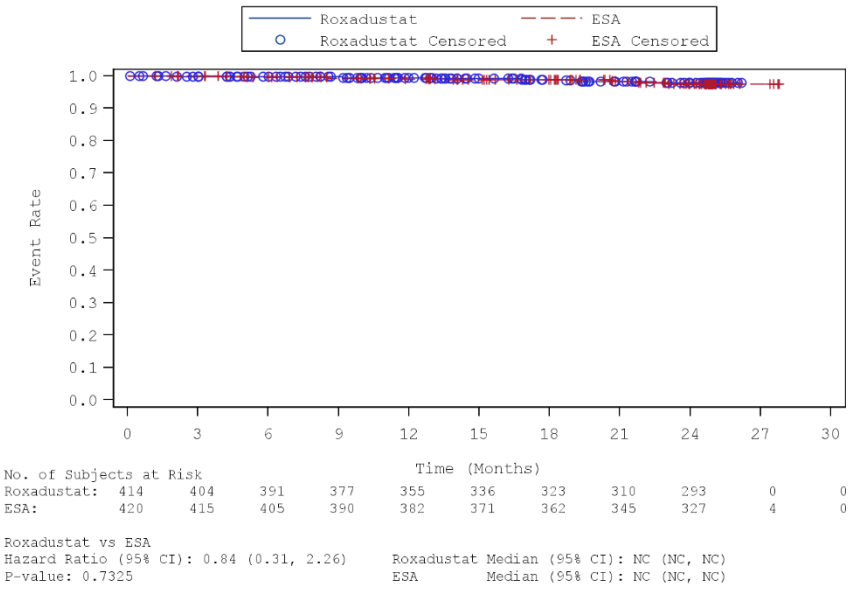


Abbildung Anhang 4G-1131: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erosive Gastritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

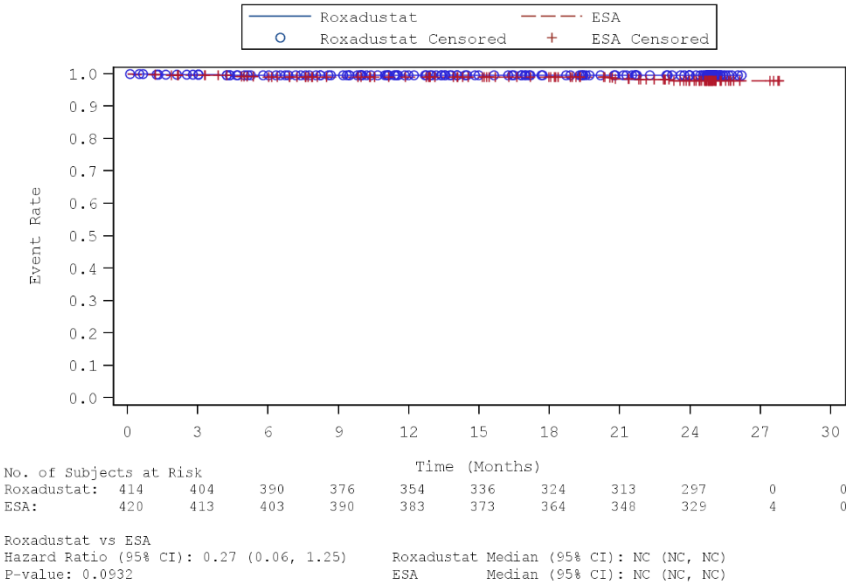


Abbildung Anhang 4G-1132: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gastrointestinalblutung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

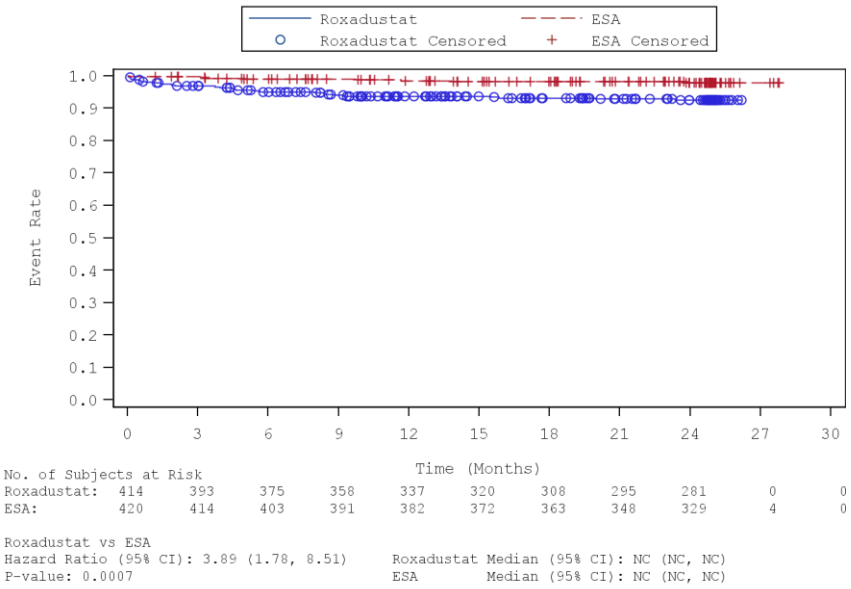


Abbildung Anhang 4G-1133: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

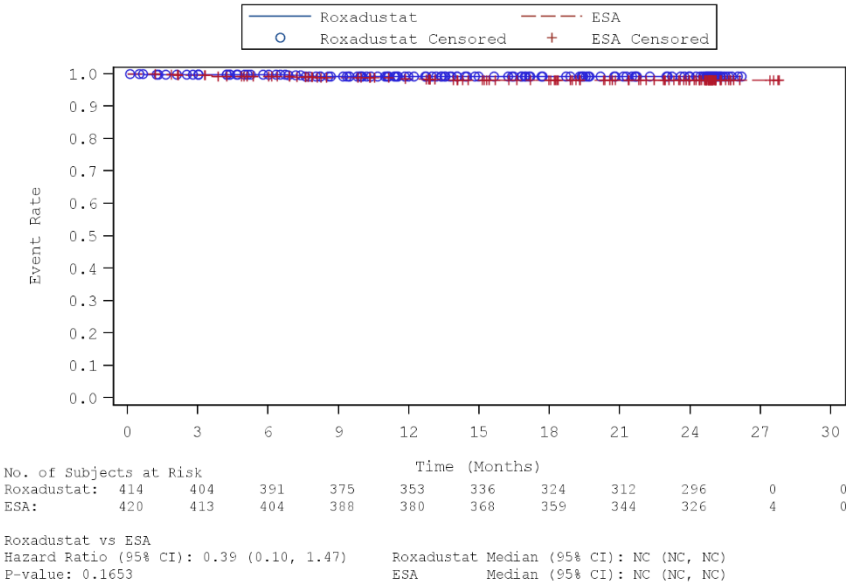


Abbildung Anhang 4G-1134: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Zahnschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

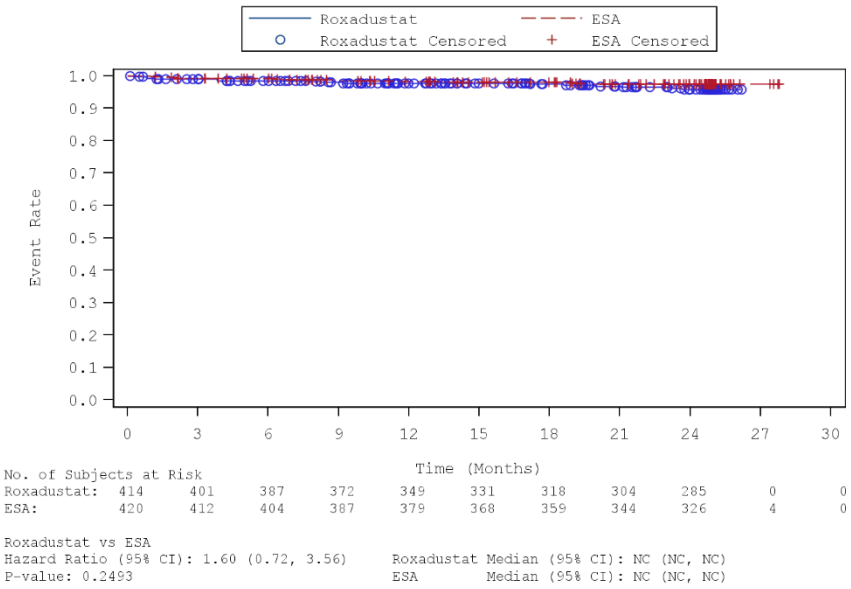


Abbildung Anhang 4G-1135: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

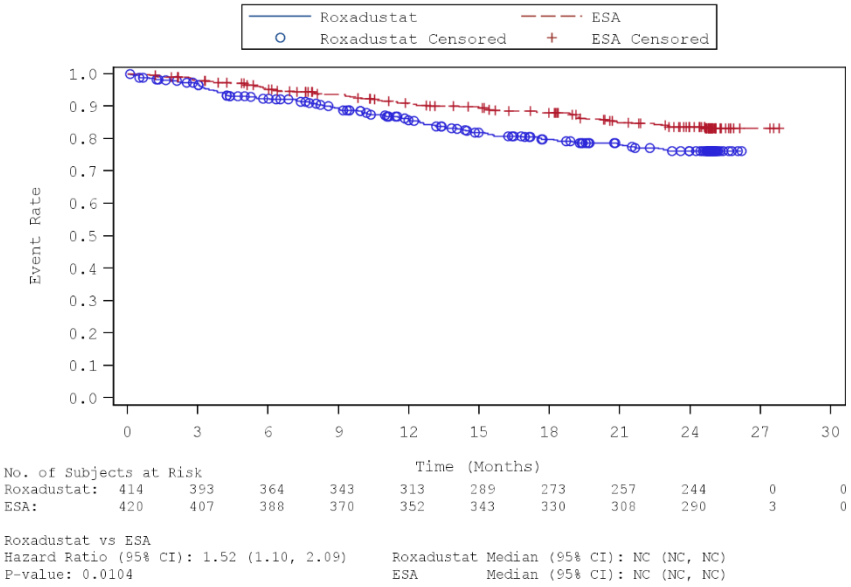


Abbildung Anhang 4G-1136: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

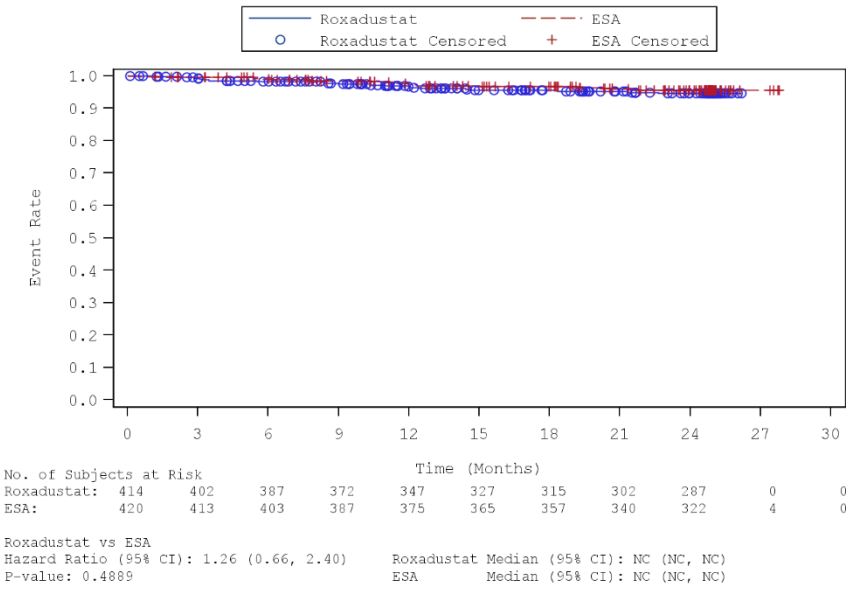


Abbildung Anhang 4G-1137: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

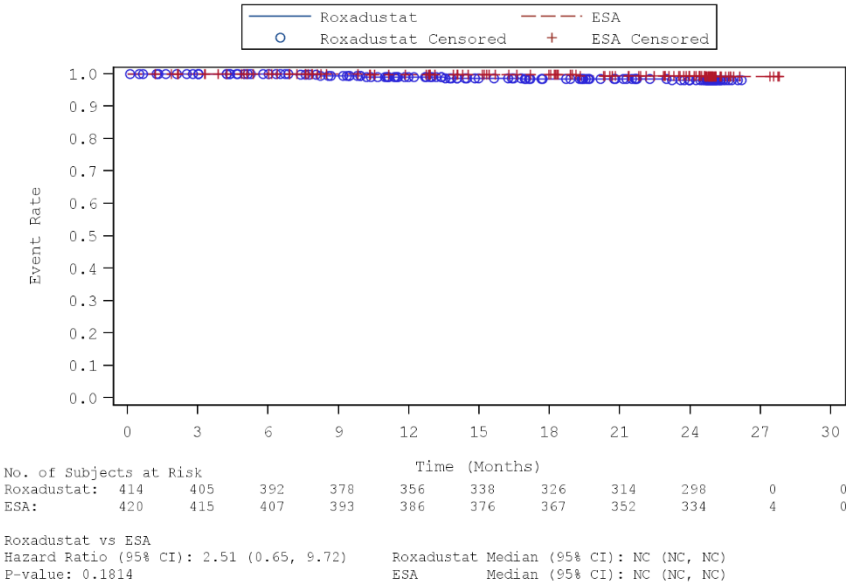


Abbildung Anhang 4G-1138: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Tod“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

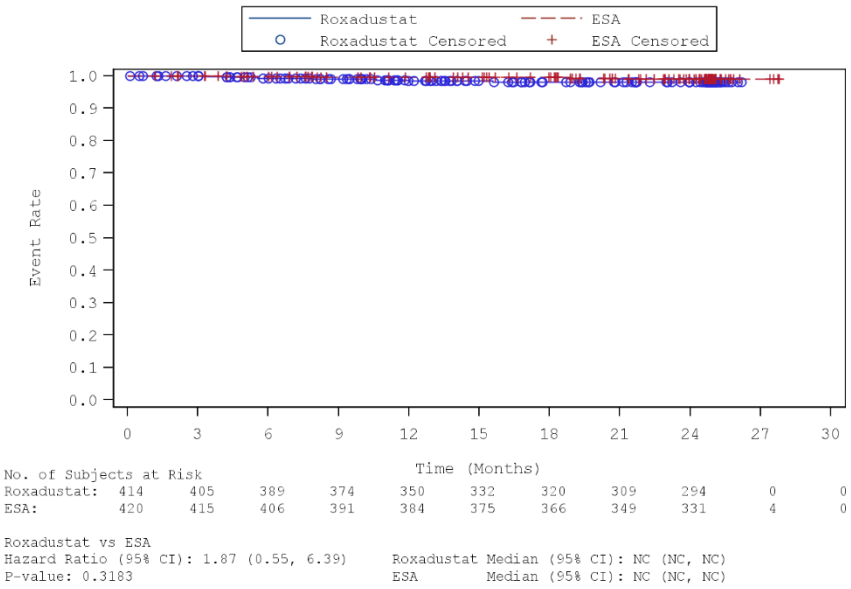


Abbildung Anhang 4G-1139: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

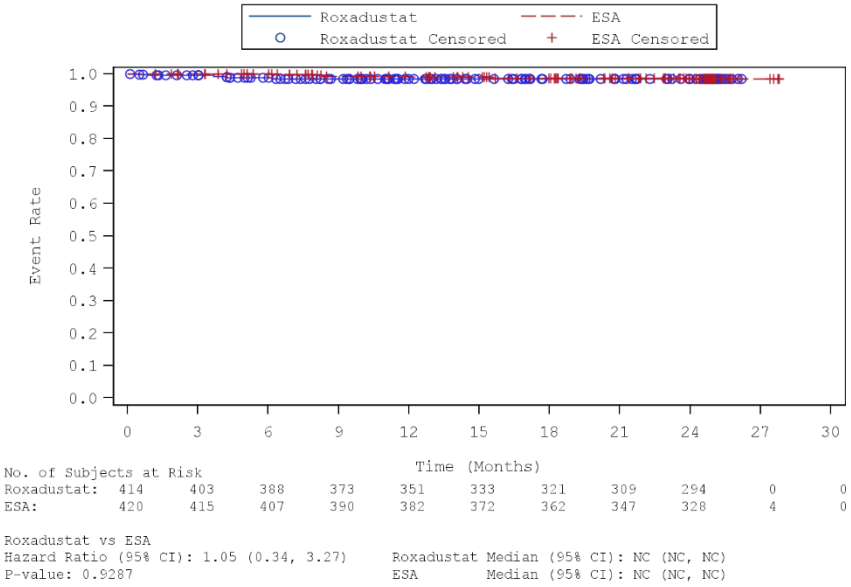


Abbildung Anhang 4G-1140: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

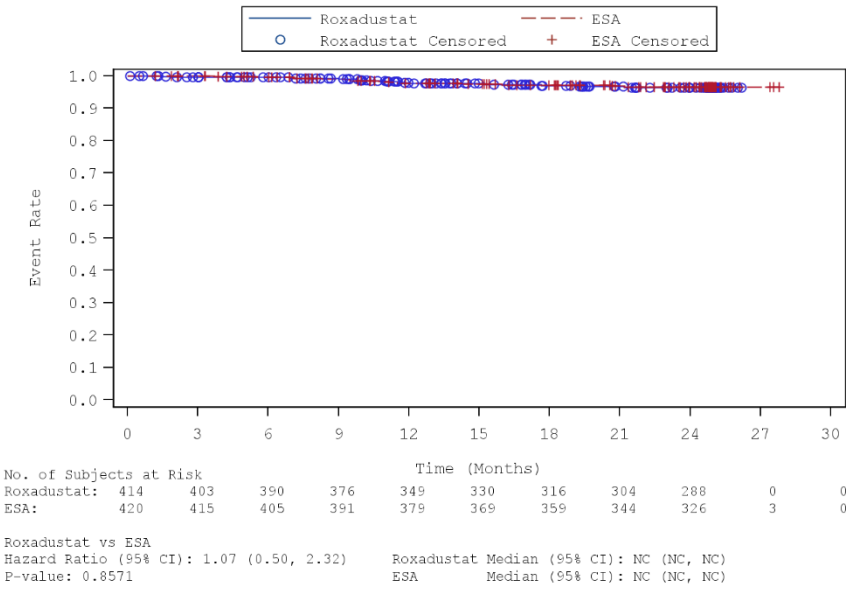


Abbildung Anhang 4G-1141: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

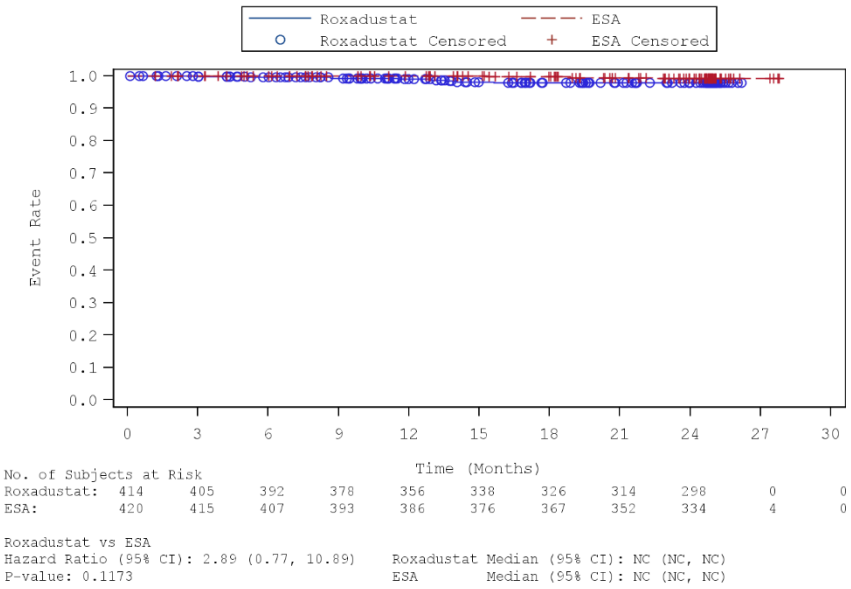


Abbildung Anhang 4G-1142: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Plötzlicher Tod“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

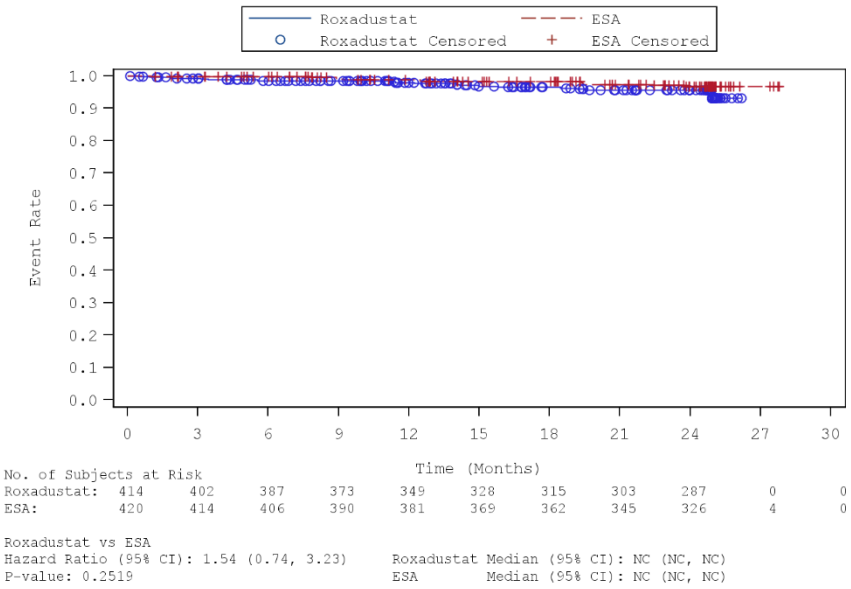


Abbildung Anhang 4G-1143: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

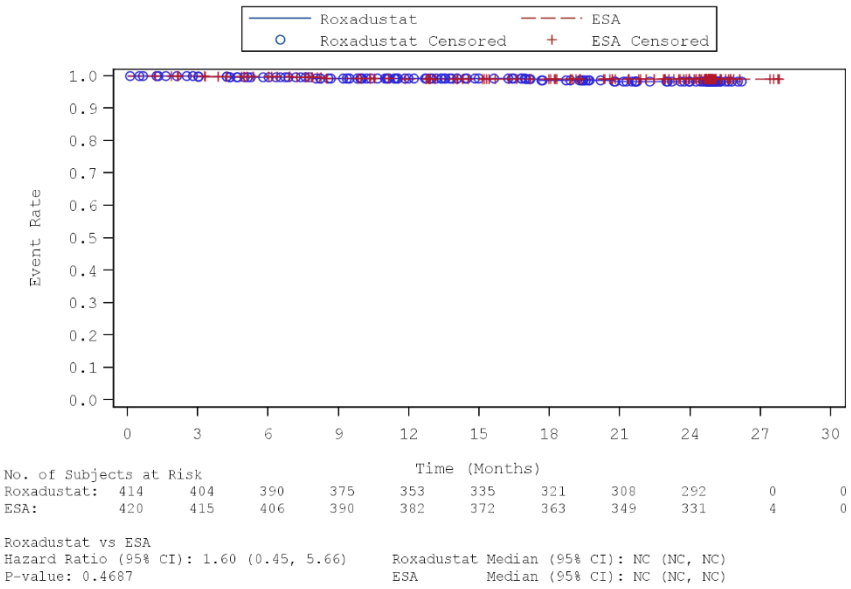


Abbildung Anhang 4G-1144: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

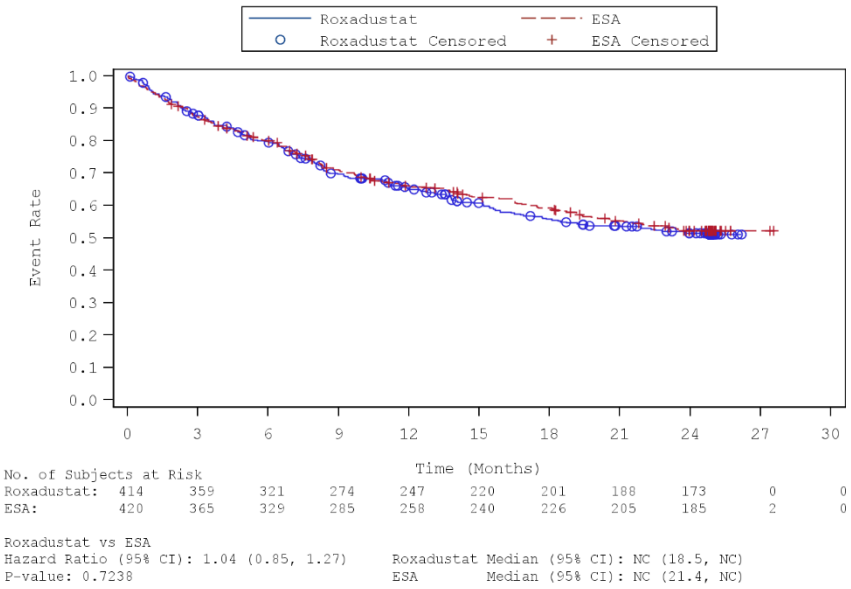


Abbildung Anhang 4G-1145: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

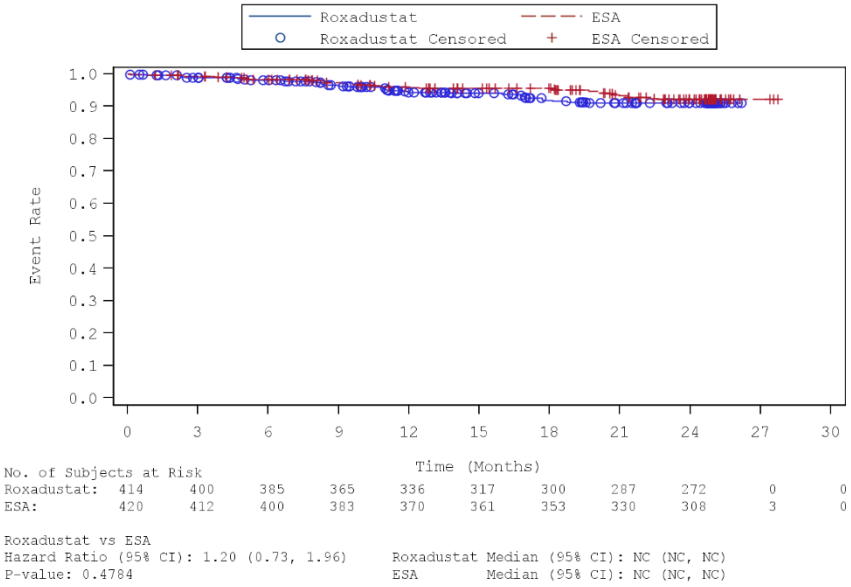


Abbildung Anhang 4G-1146: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

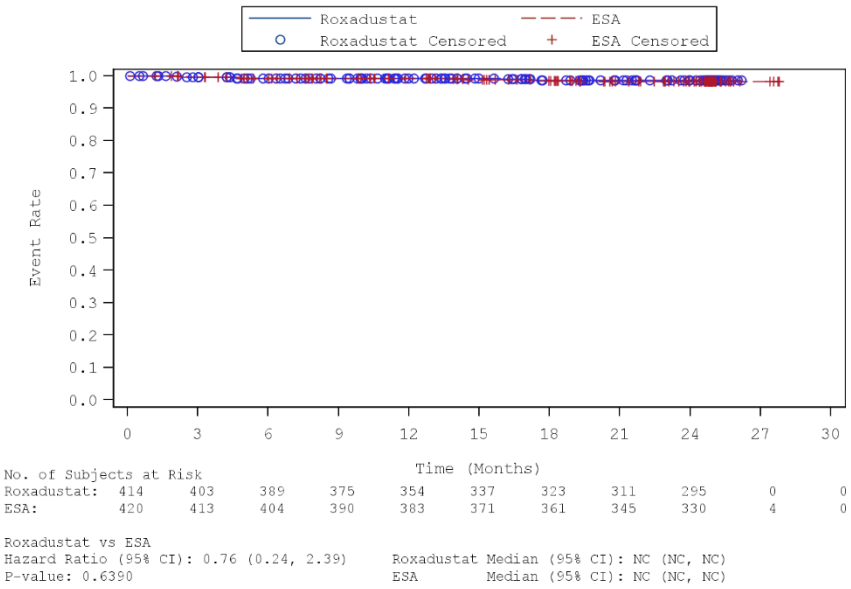


Abbildung Anhang 4G-1147: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

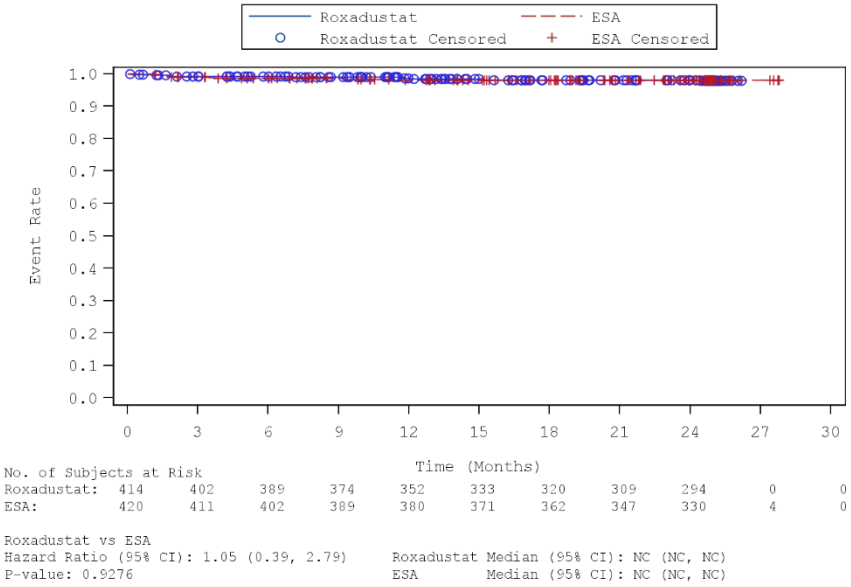


Abbildung Anhang 4G-1148: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

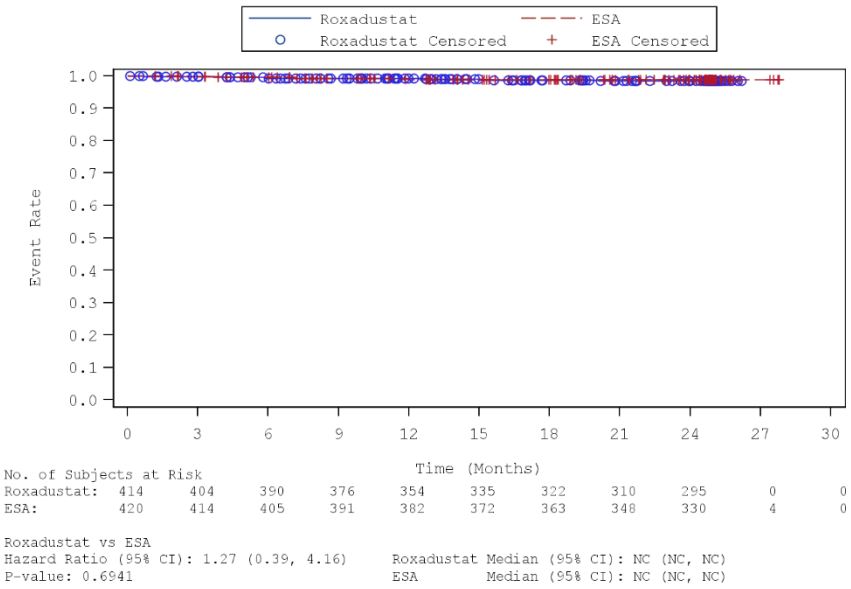


Abbildung Anhang 4G-1149: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion durch Escherichia“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

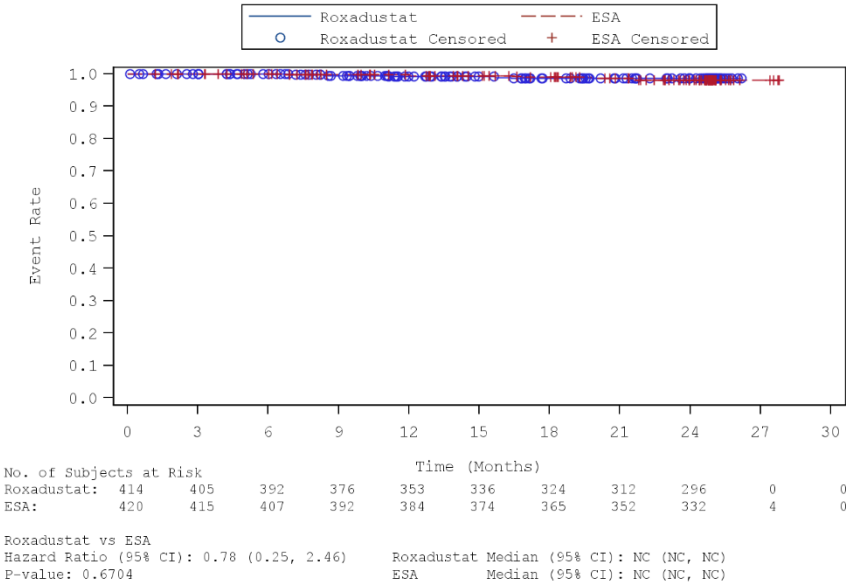


Abbildung Anhang 4G-1150: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gangrän“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

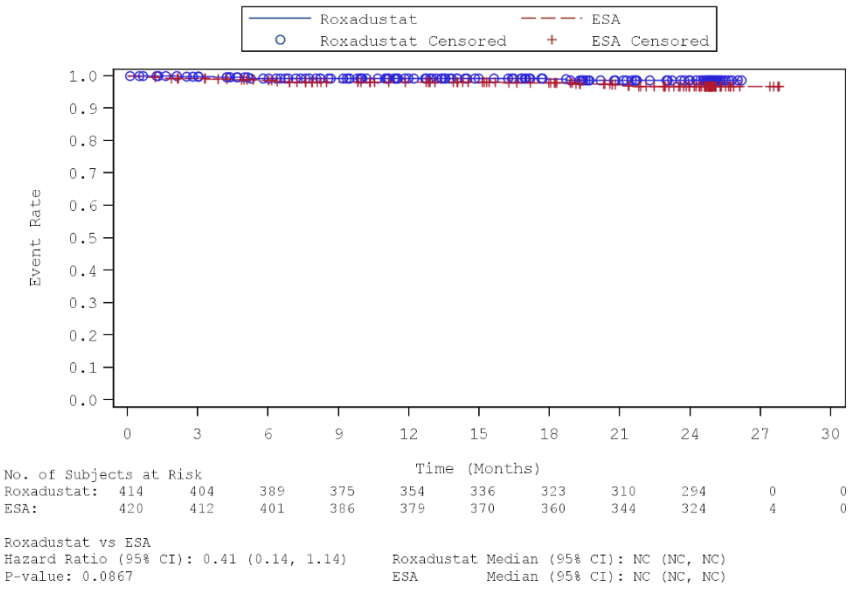


Abbildung Anhang 4G-1151: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

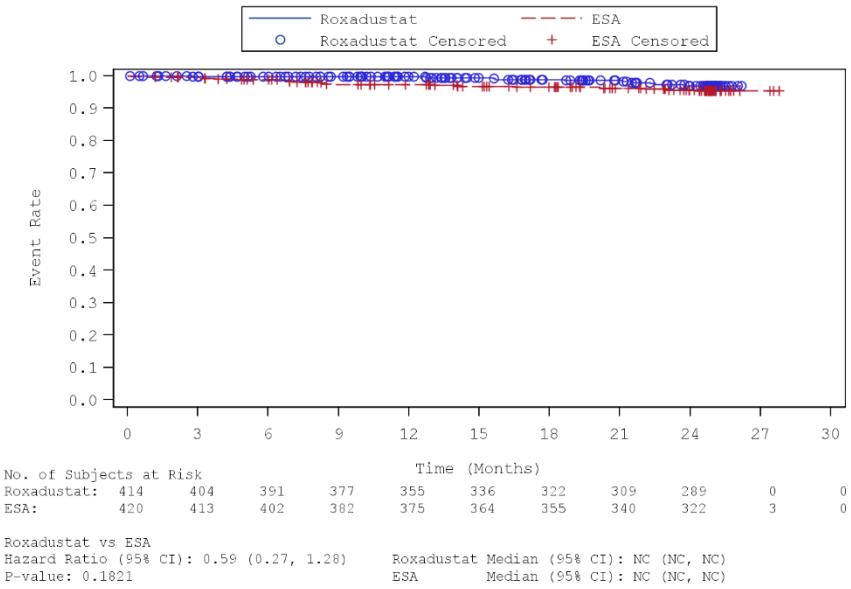


Abbildung Anhang 4G-1152: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

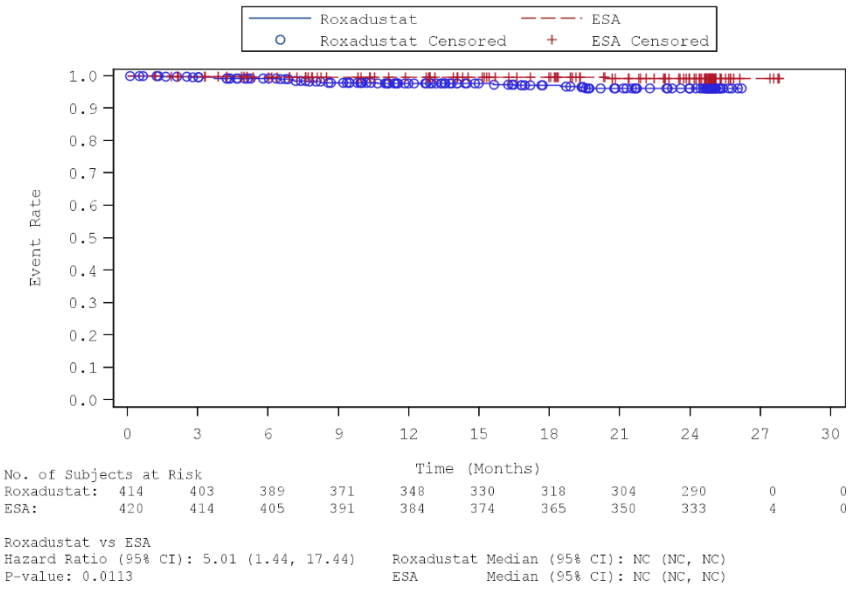


Abbildung Anhang 4G-1153: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

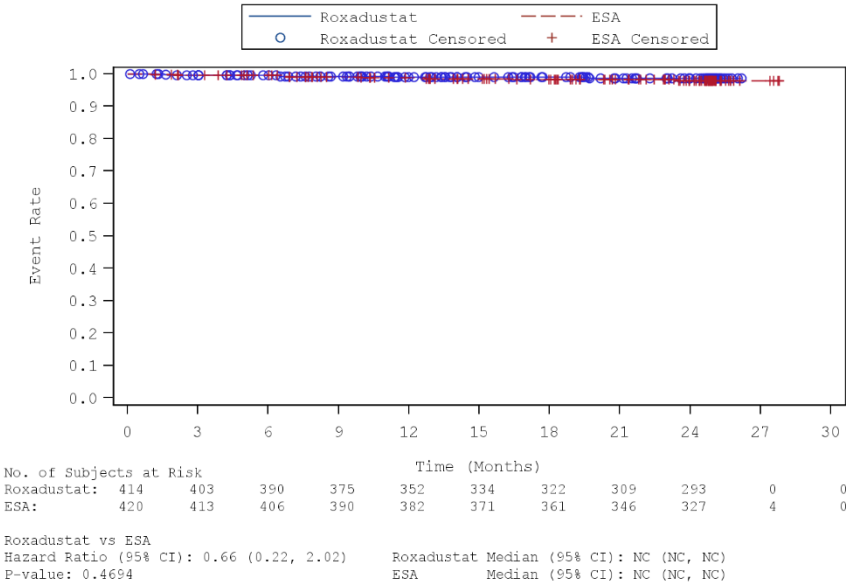


Abbildung Anhang 4G-1154: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

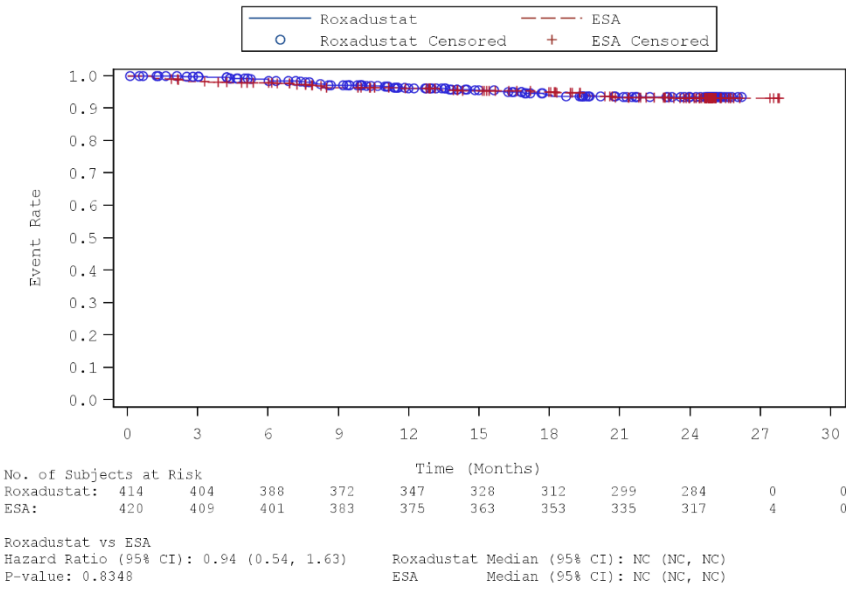


Abbildung Anhang 4G-1155: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

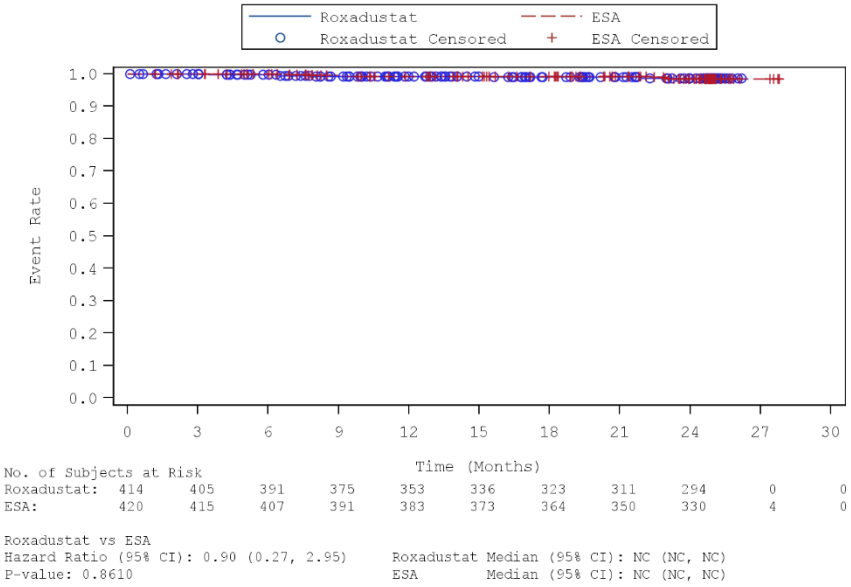


Abbildung Anhang 4G-1156: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

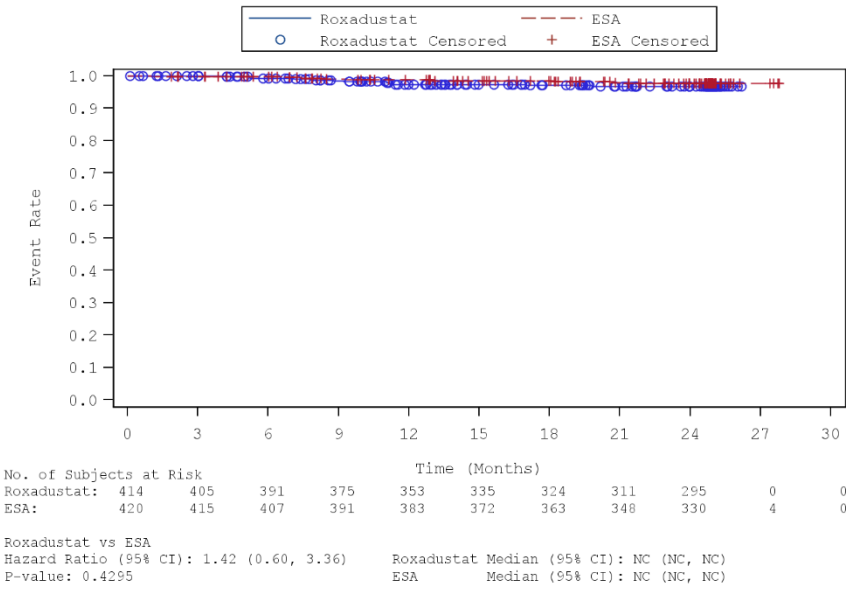


Abbildung Anhang 4G-1157: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

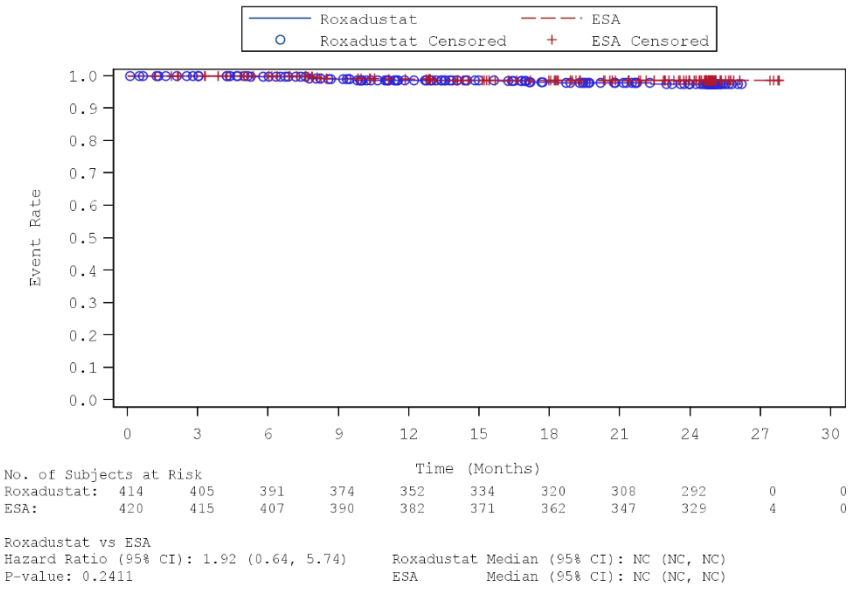


Abbildung Anhang 4G-1158: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tracheobronchitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

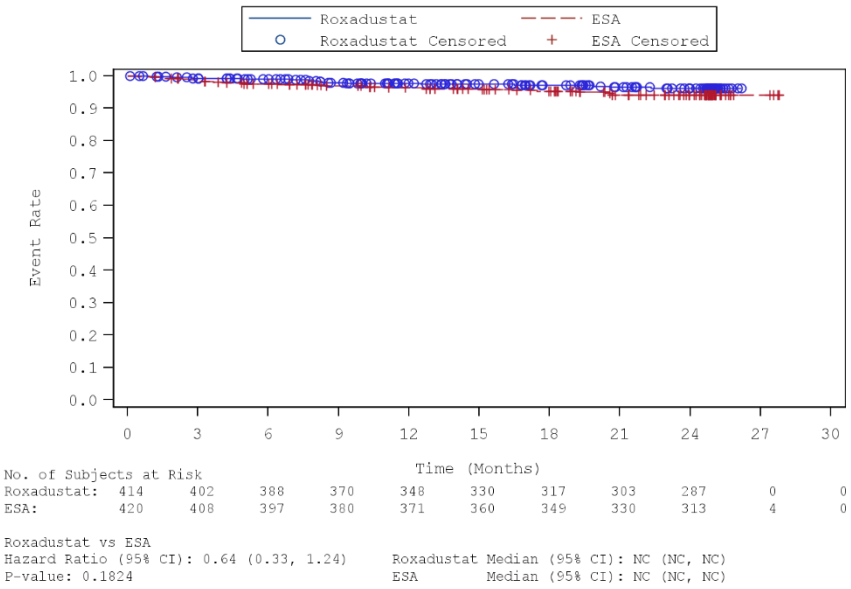


Abbildung Anhang 4G-1159: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

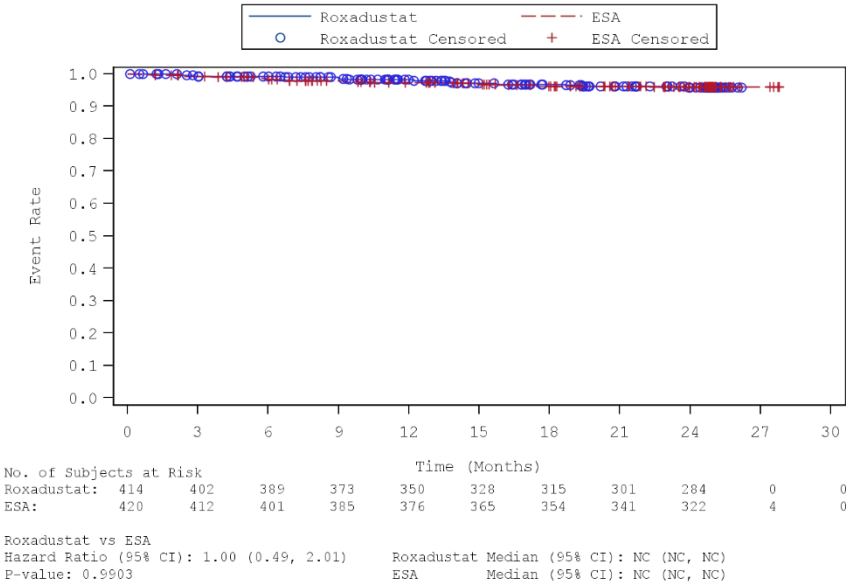


Abbildung Anhang 4G-1160: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

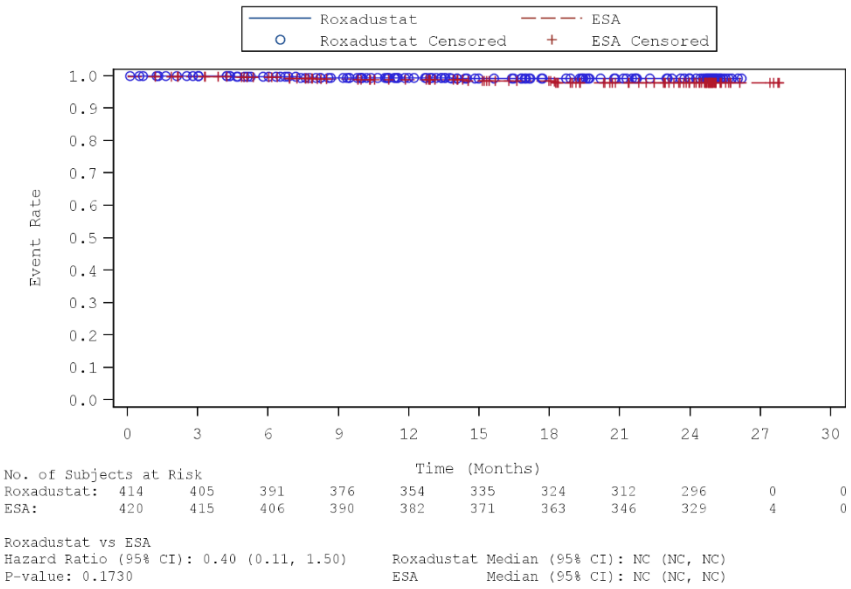


Abbildung Anhang 4G-1161: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

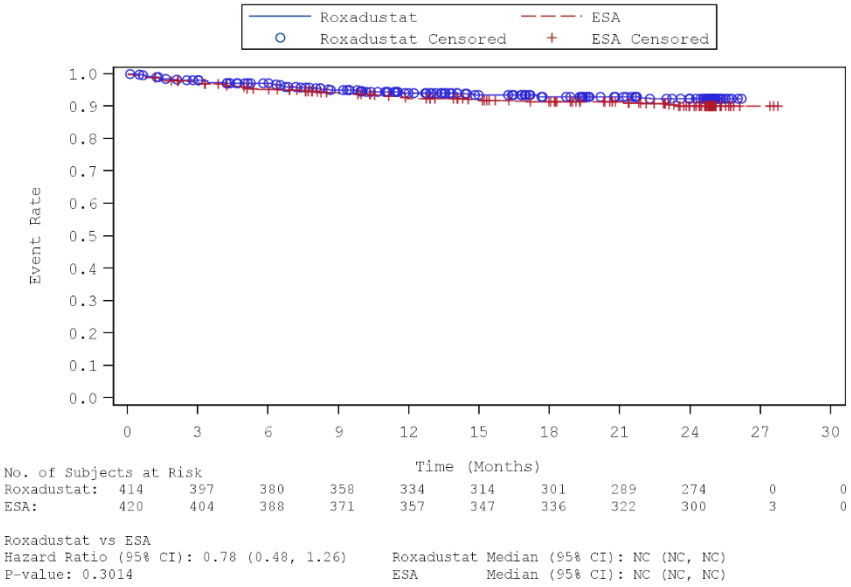


Abbildung Anhang 4G-1162: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

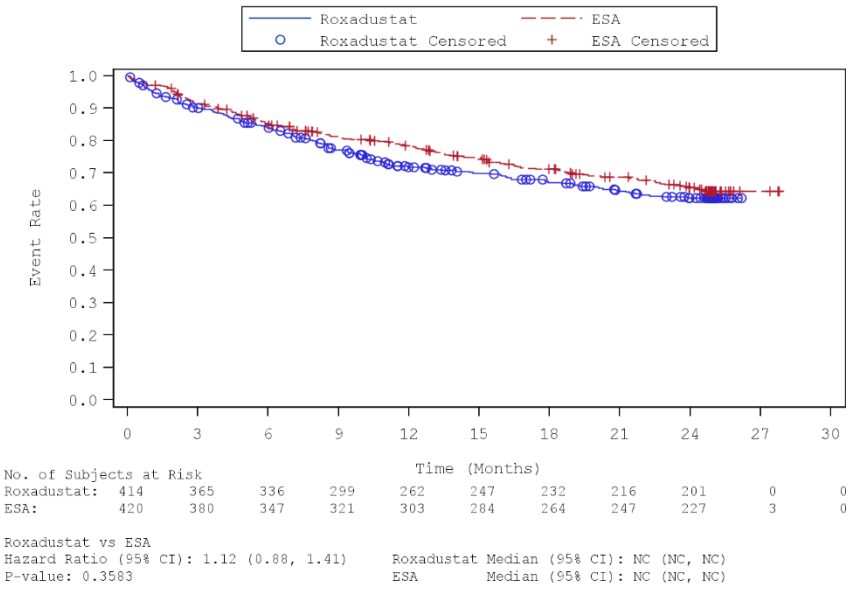


Abbildung Anhang 4G-1163: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

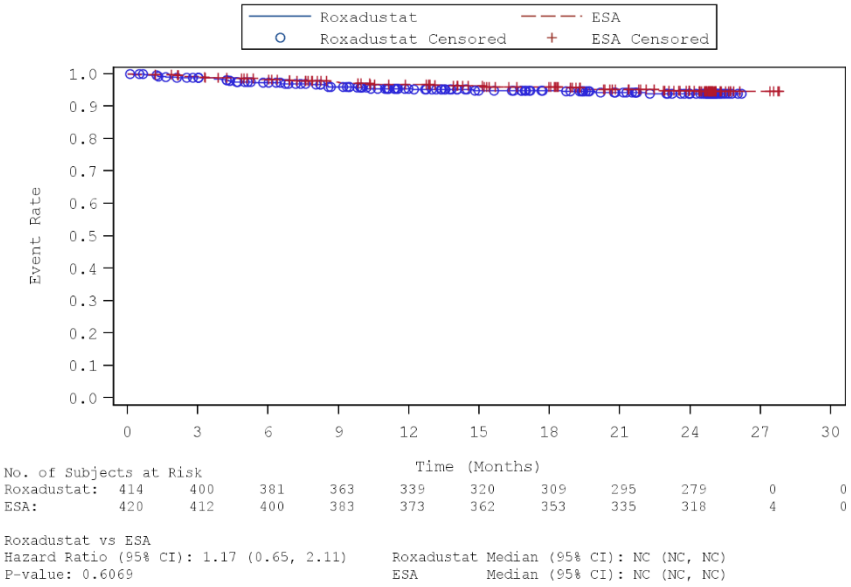


Abbildung Anhang 4G-1164: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

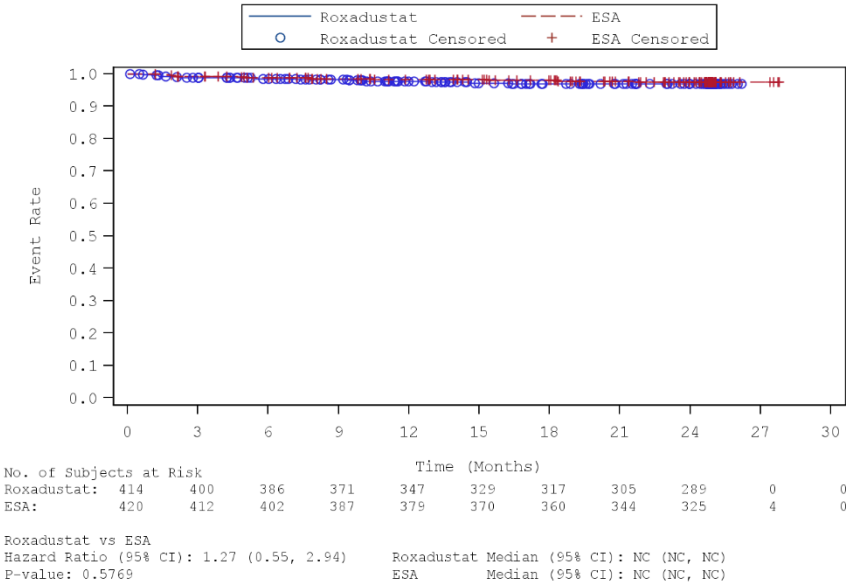


Abbildung Anhang 4G-1165: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

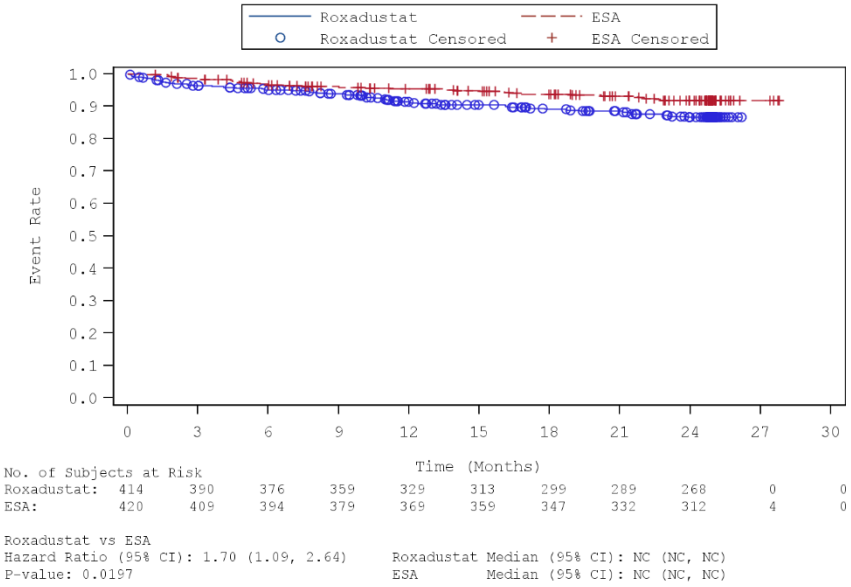


Abbildung Anhang 4G-1166: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

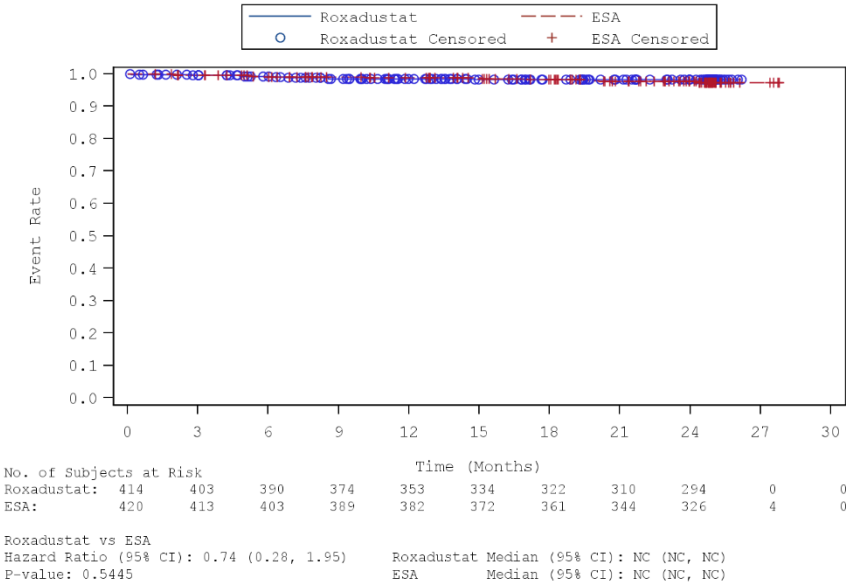


Abbildung Anhang 4G-1167: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

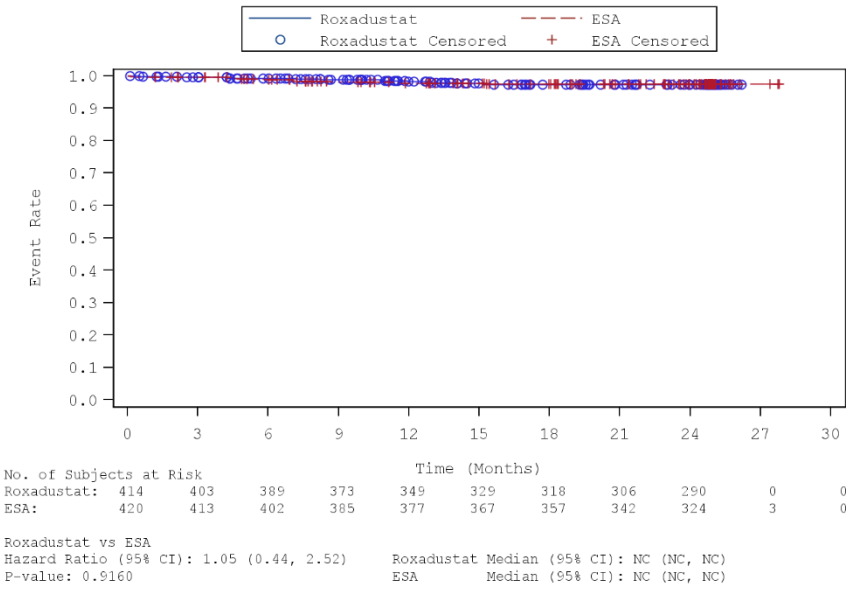


Abbildung Anhang 4G-1168: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Übermäßige Gewichtszunahme zwischen Dialysen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

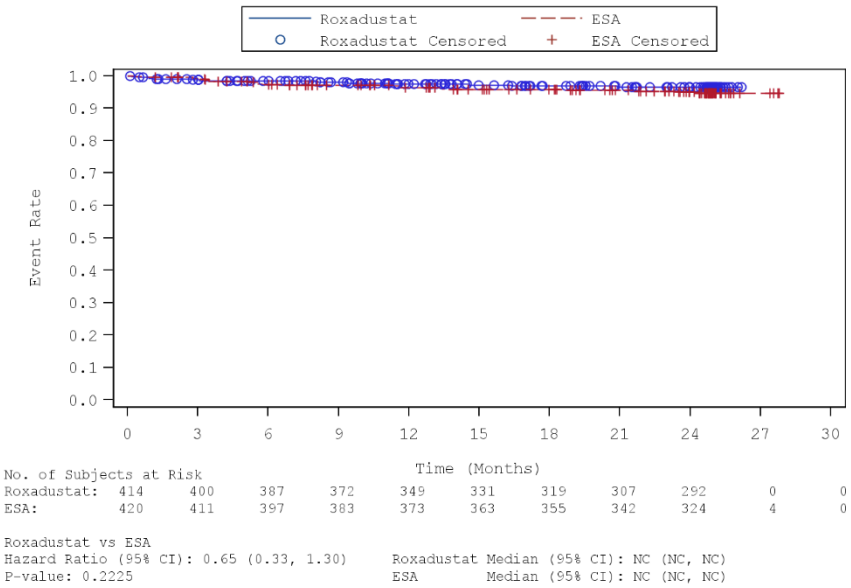


Abbildung Anhang 4G-1169: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Sturz“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

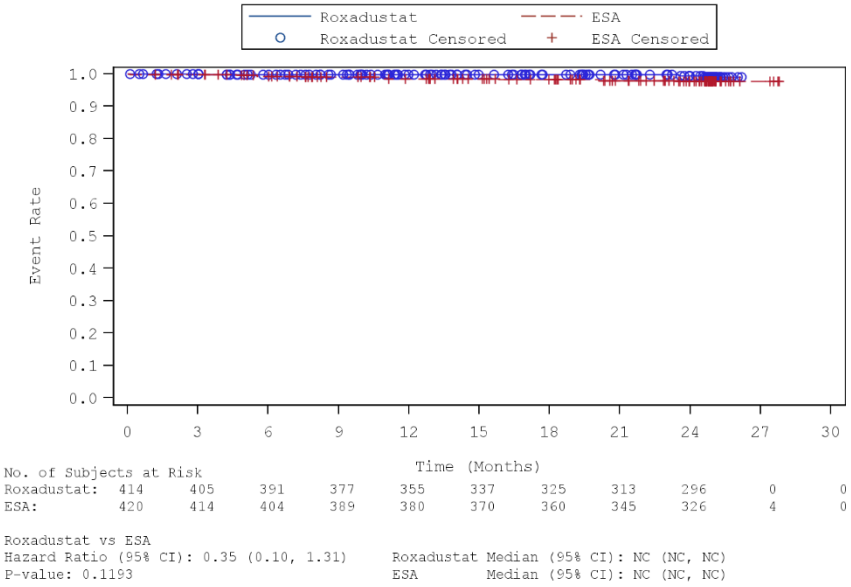


Abbildung Anhang 4G-1170: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

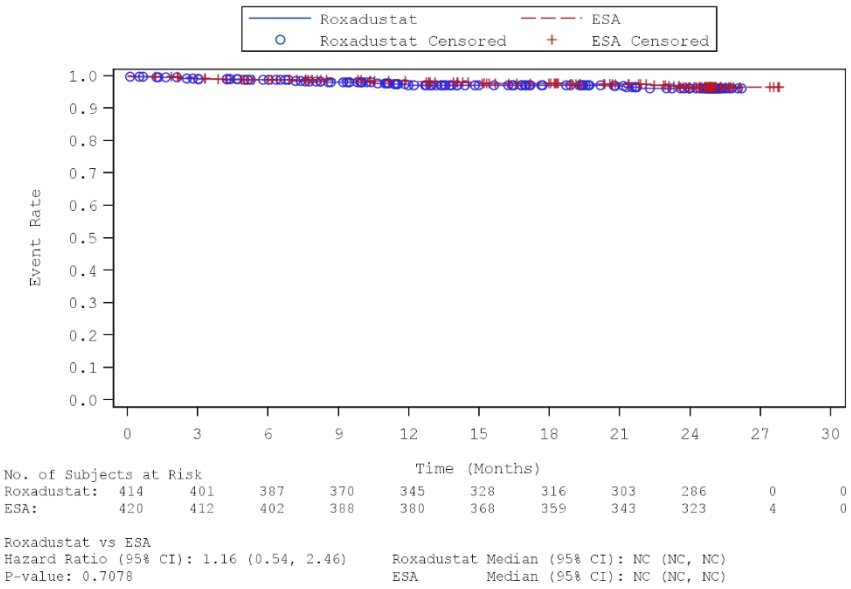


Abbildung Anhang 4G-1171: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

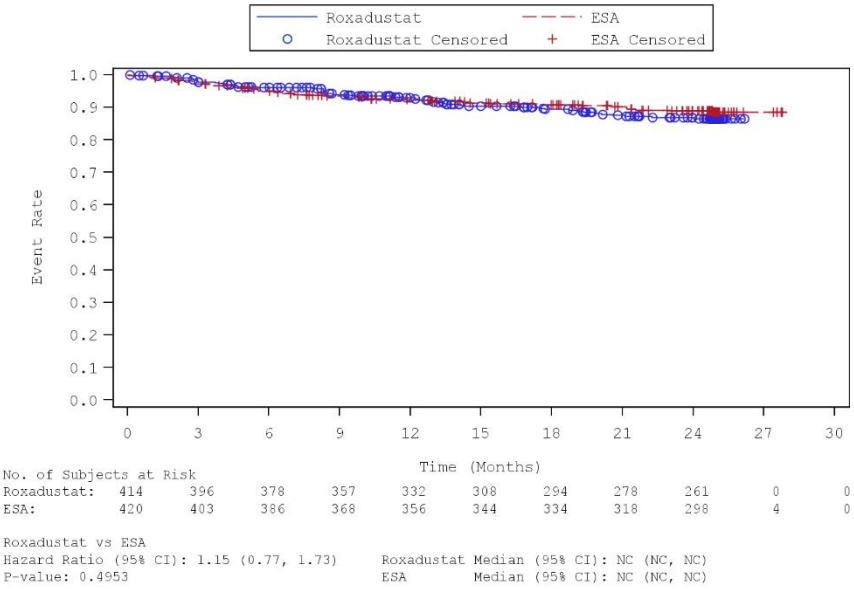


Abbildung Anhang 4G-1172: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

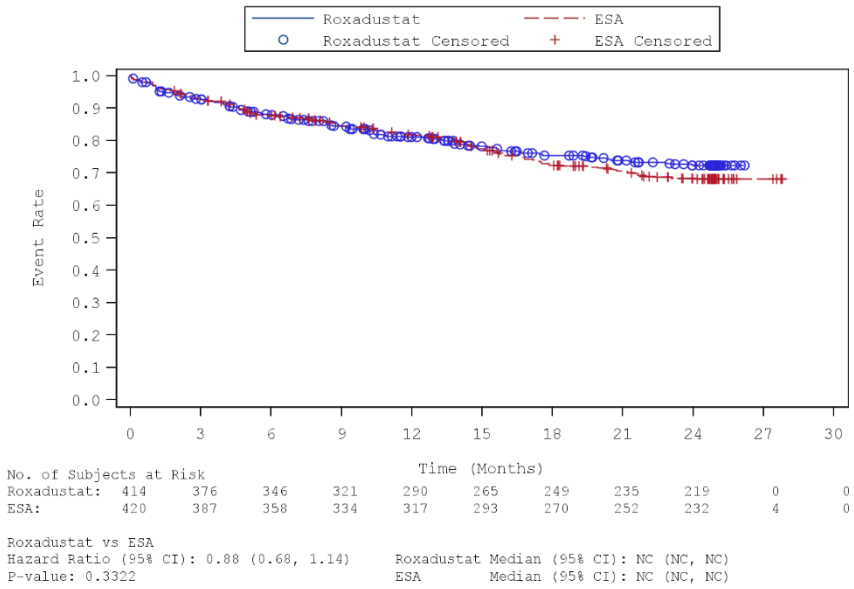


Abbildung Anhang 4G-1173: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

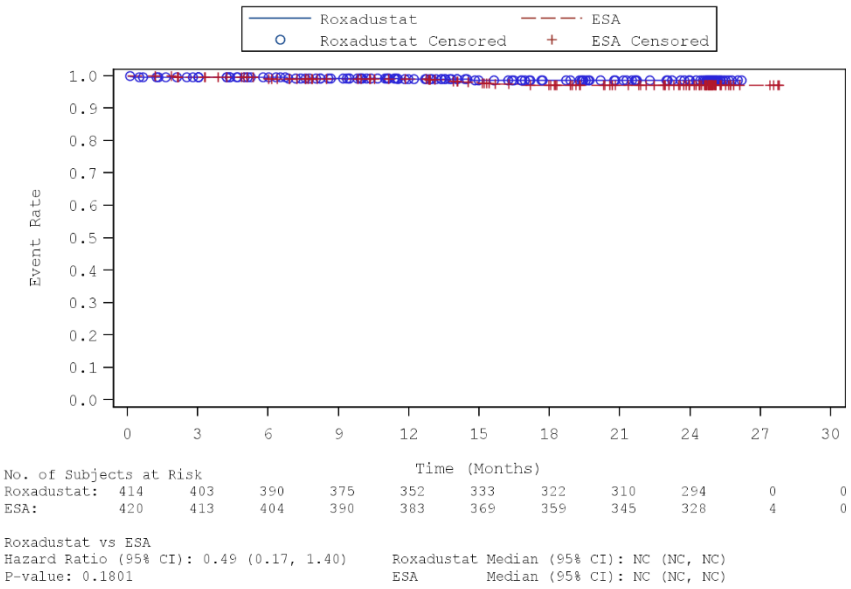


Abbildung Anhang 4G-1174: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

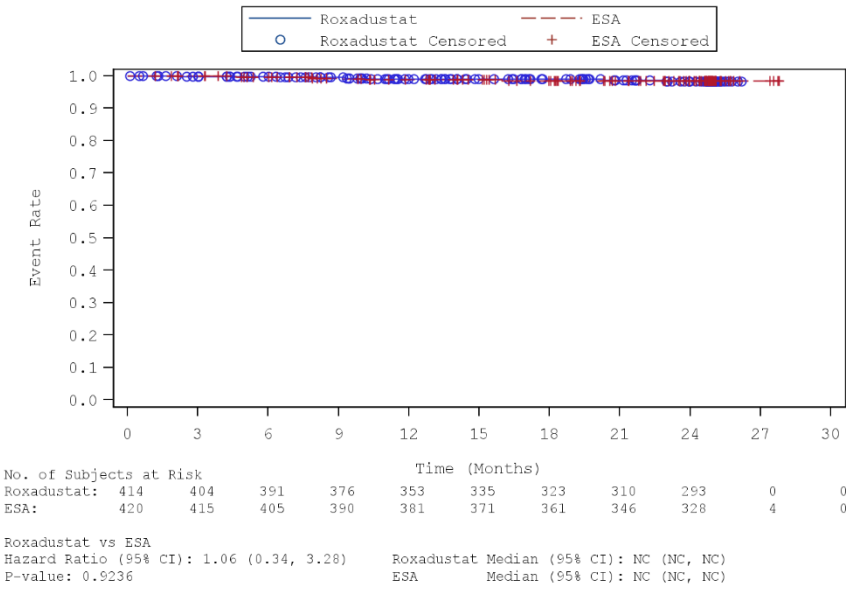


Abbildung Anhang 4G-1175: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dyslipidämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

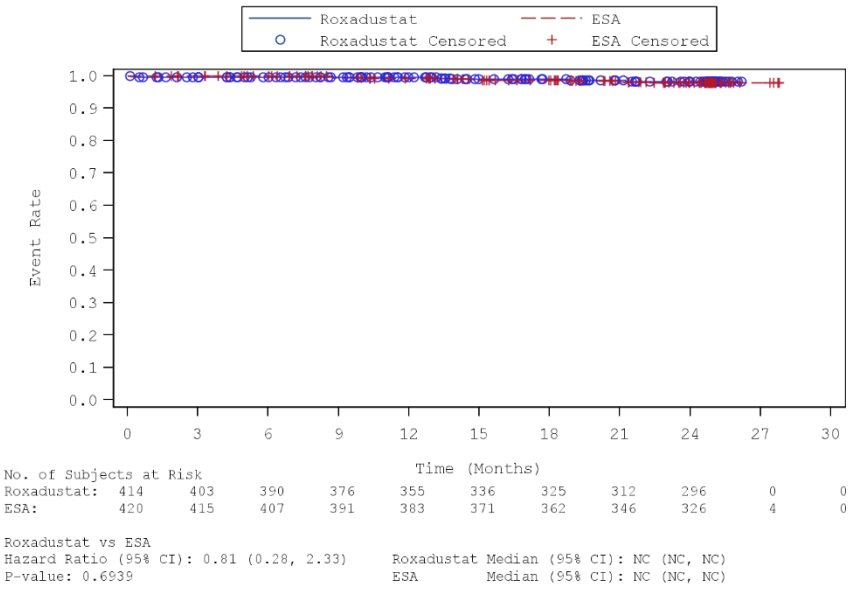


Abbildung Anhang 4G-1176: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

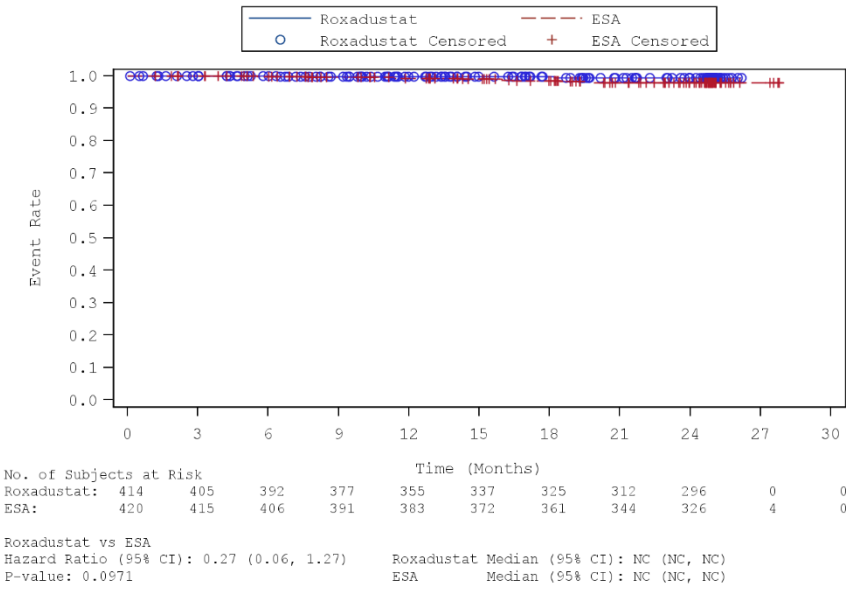


Abbildung Anhang 4G-1177: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Folatmangel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

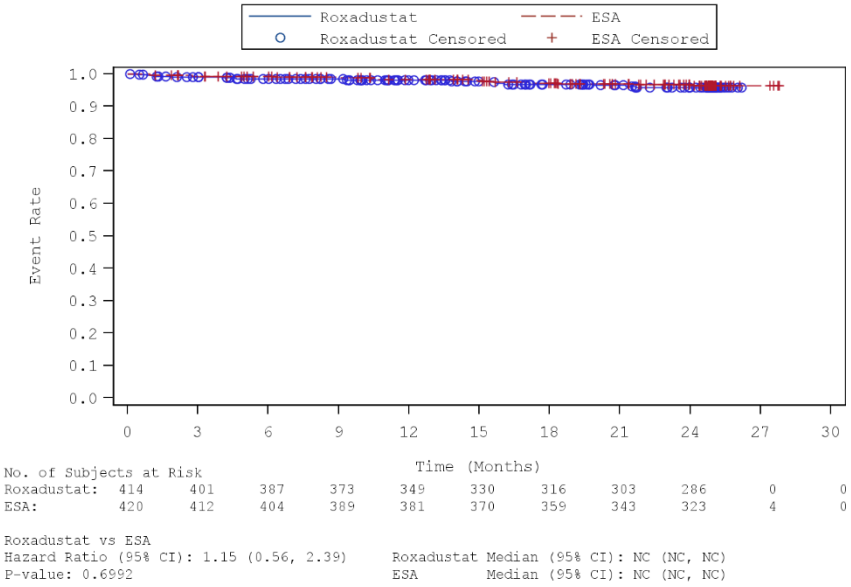


Abbildung Anhang 4G-1178: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

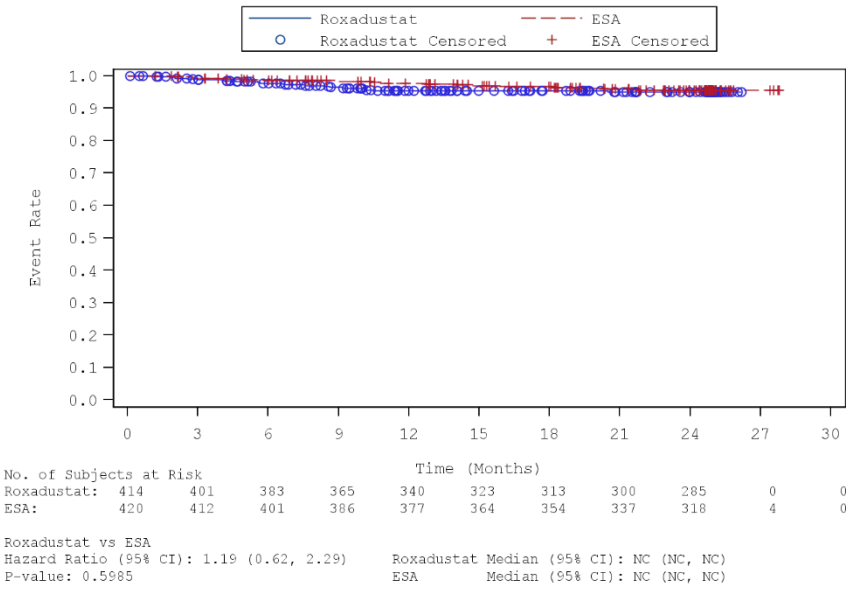


Abbildung Anhang 4G-1179: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperphosphatämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

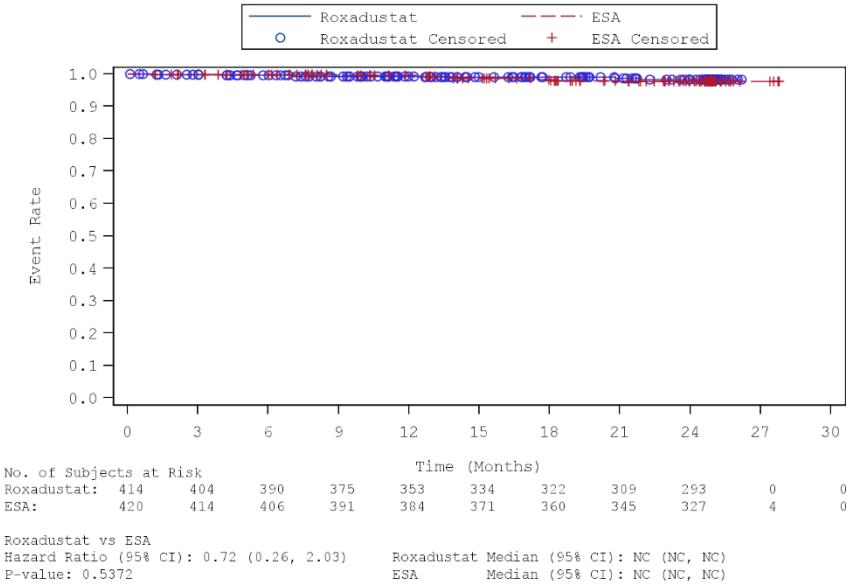


Abbildung Anhang 4G-1180: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokalzämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

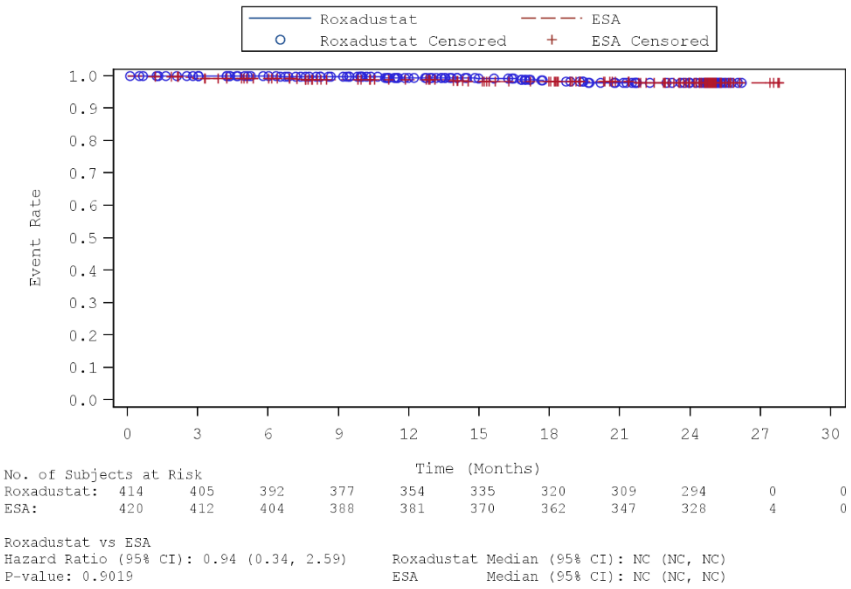


Abbildung Anhang 4G-1181: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

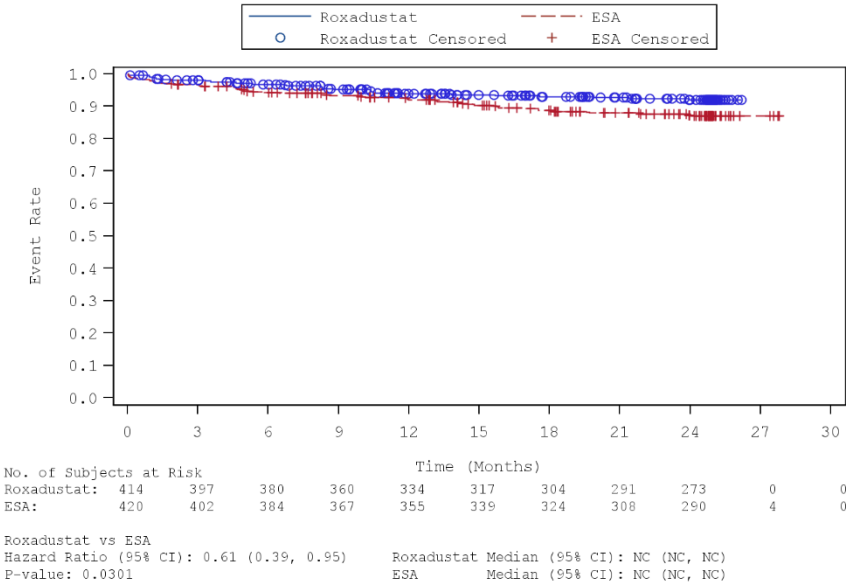


Abbildung Anhang 4G-1182: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

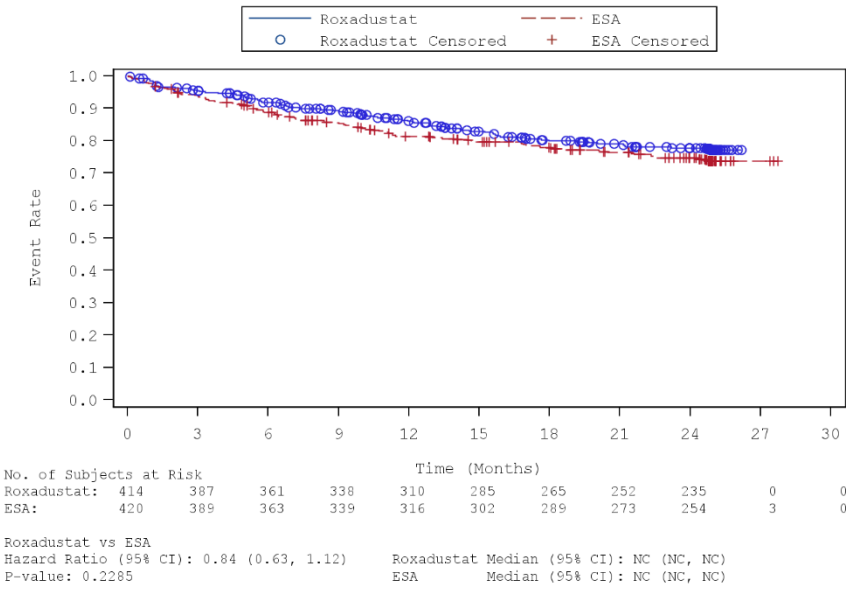


Abbildung Anhang 4G-1183: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

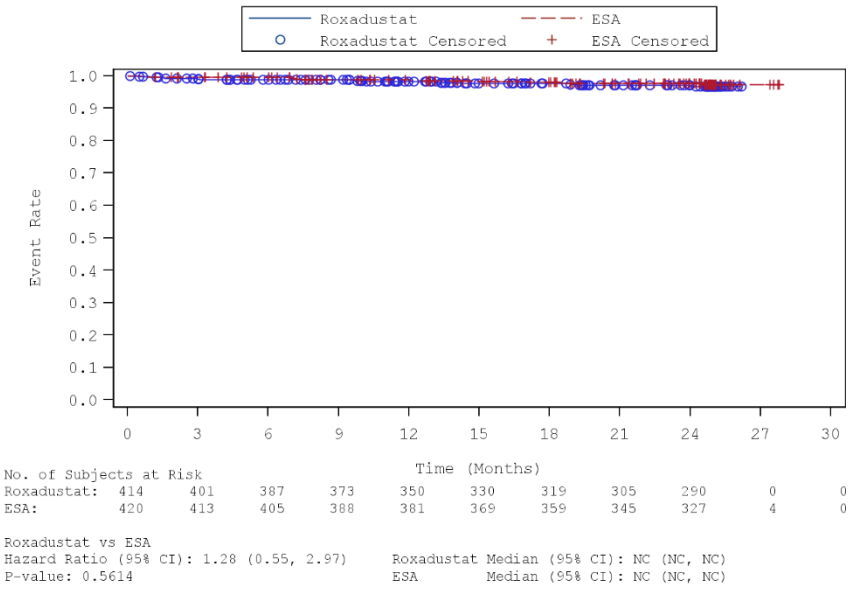


Abbildung Anhang 4G-1184: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

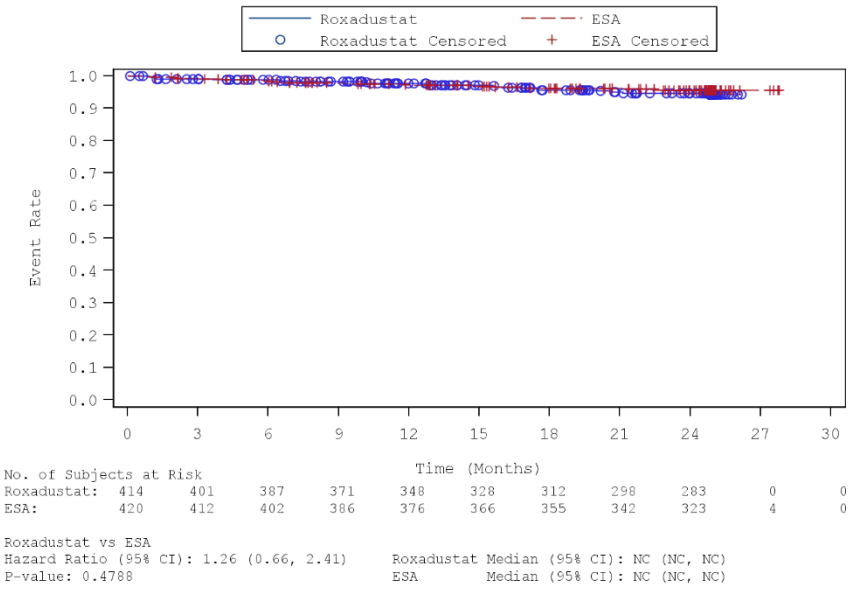


Abbildung Anhang 4G-1185: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

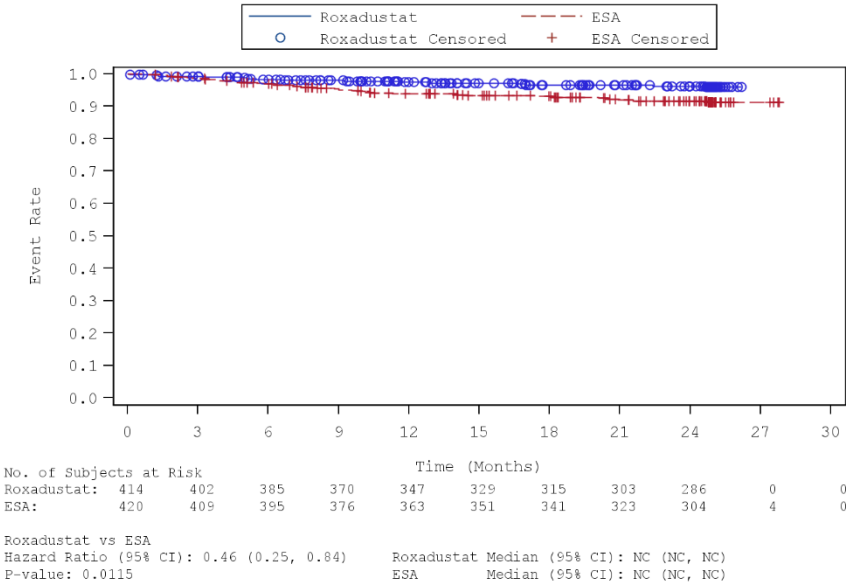


Abbildung Anhang 4G-1186: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

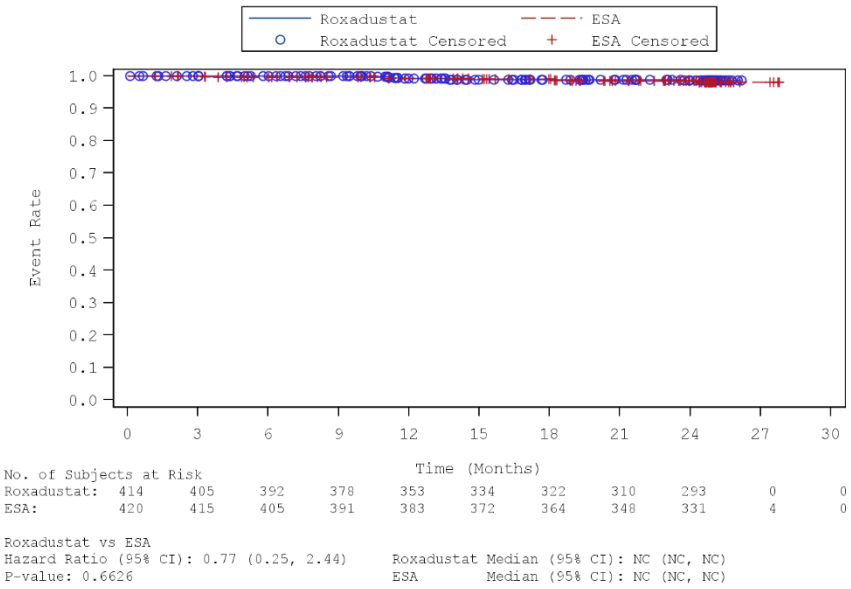


Abbildung Anhang 4G-1187: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

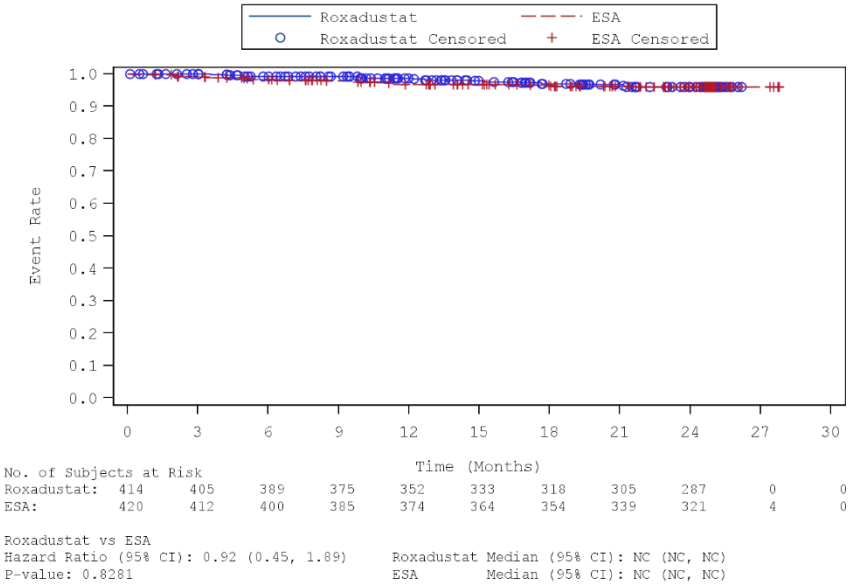


Abbildung Anhang 4G-1188: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthrose“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

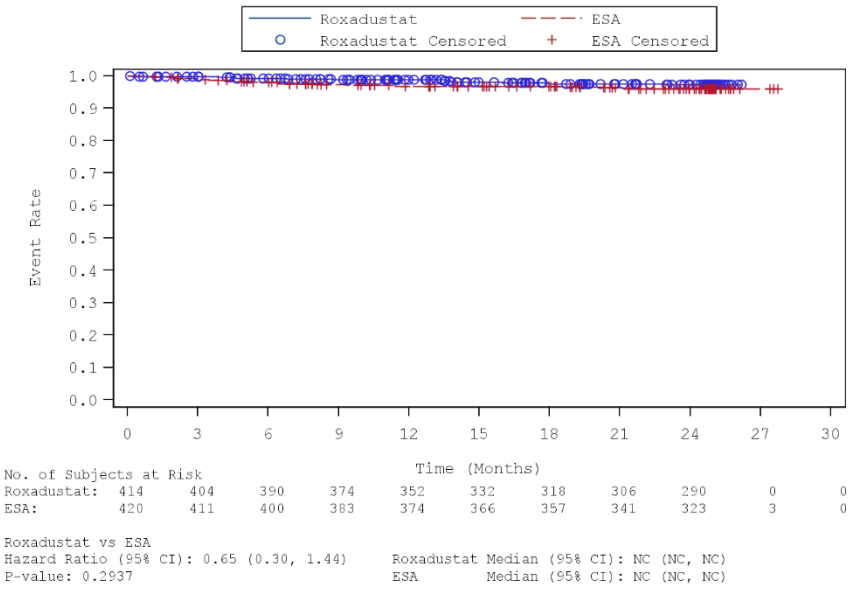


Abbildung Anhang 4G-1189: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Schmerz in einer Extremität“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

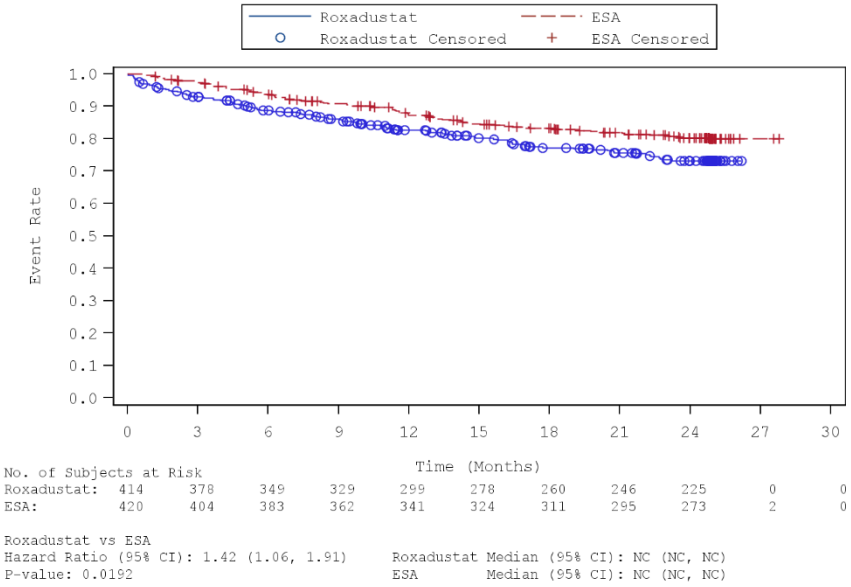


Abbildung Anhang 4G-1190: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

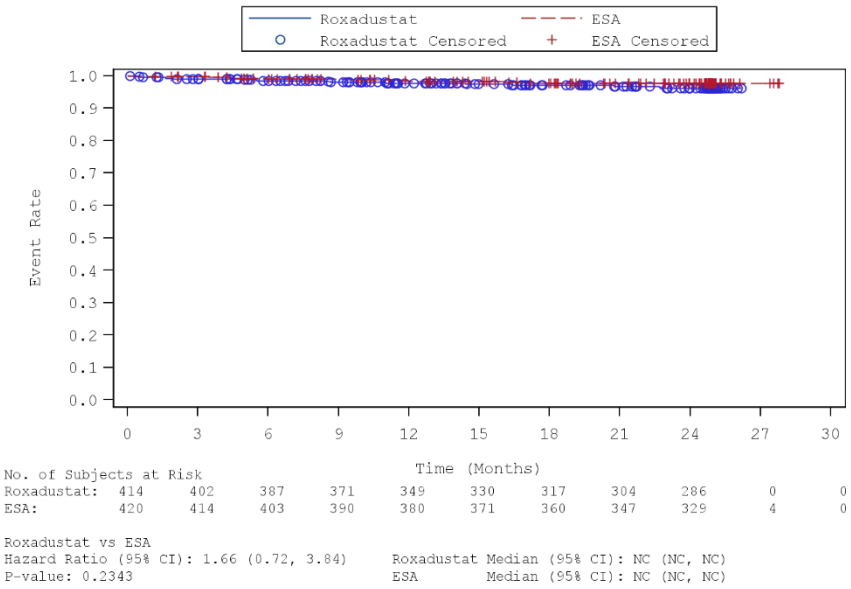


Abbildung Anhang 4G-1191: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

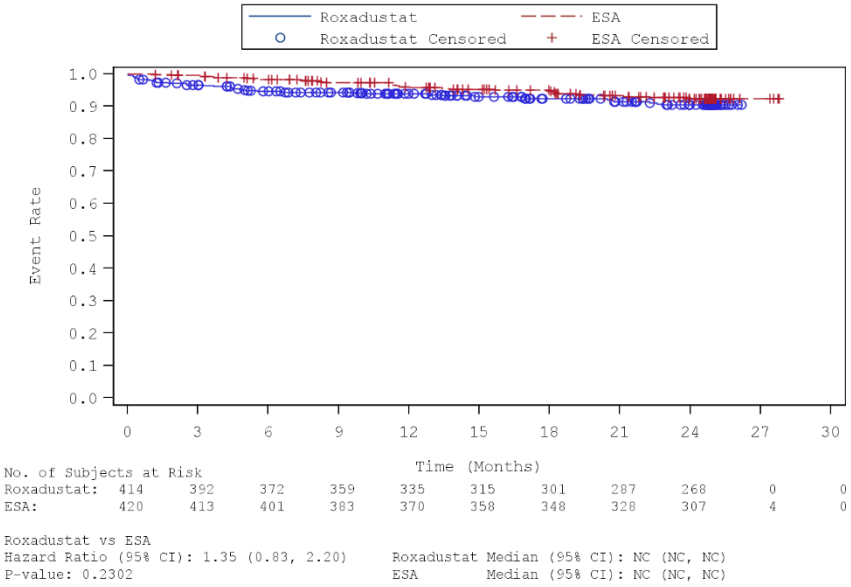


Abbildung Anhang 4G-1192: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

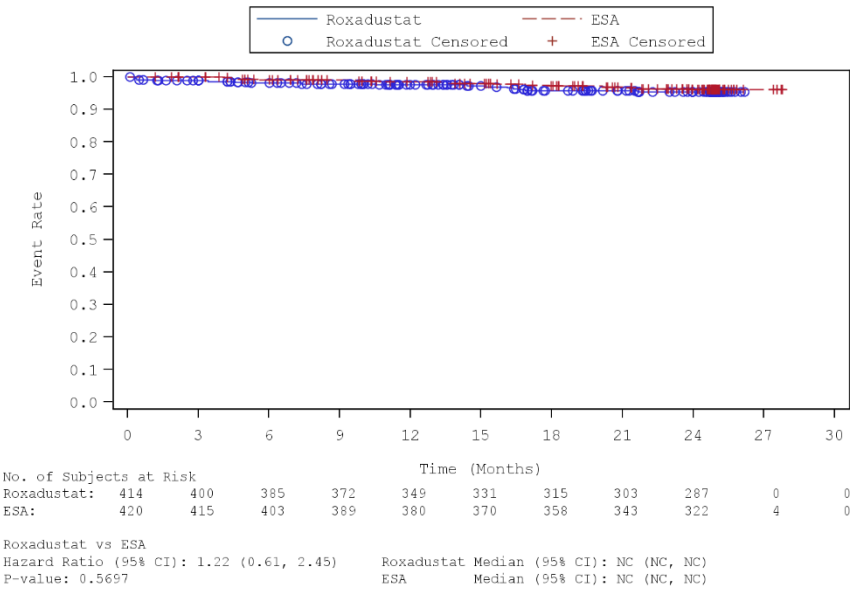


Abbildung Anhang 4G-1193: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

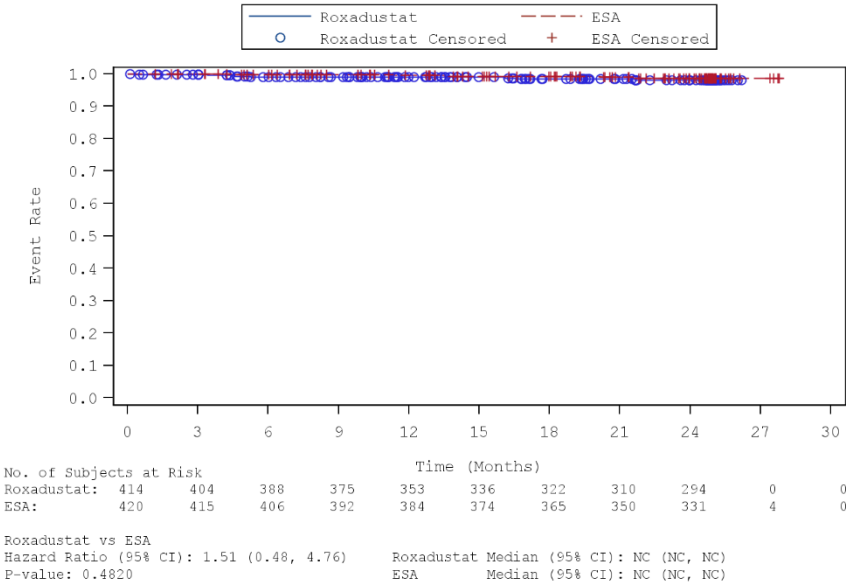


Abbildung Anhang 4G-1194: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Funktionsstörung eines Medizinprodukts“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

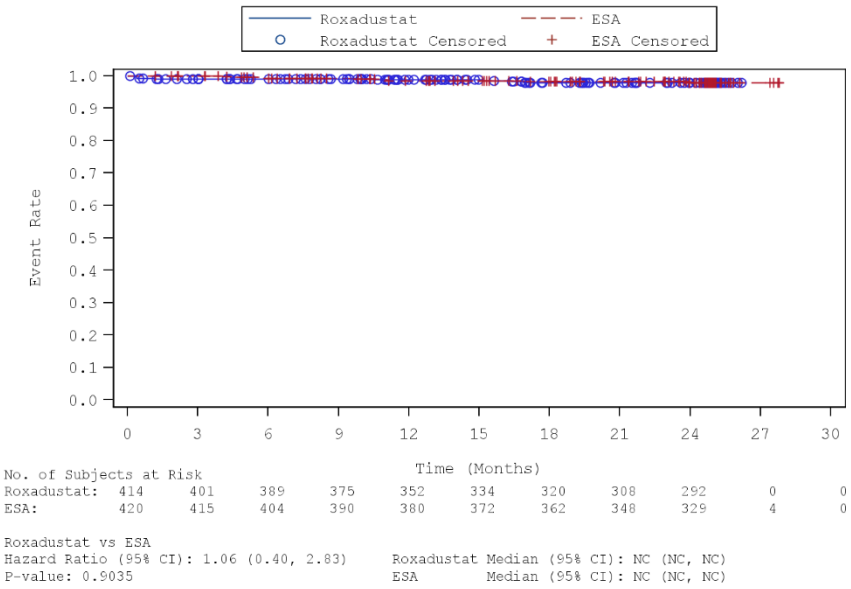


Abbildung Anhang 4G-1195: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Thrombose in einem Medizinprodukt“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

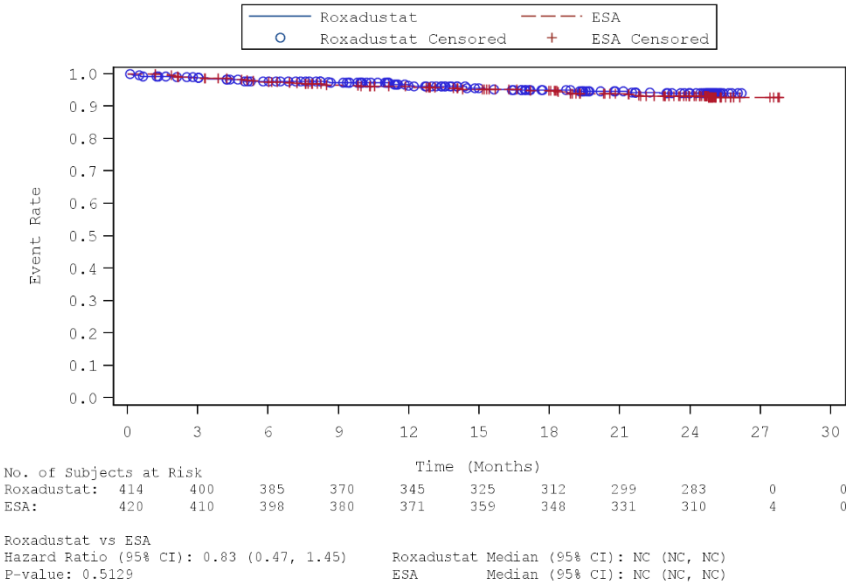


Abbildung Anhang 4G-1196: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

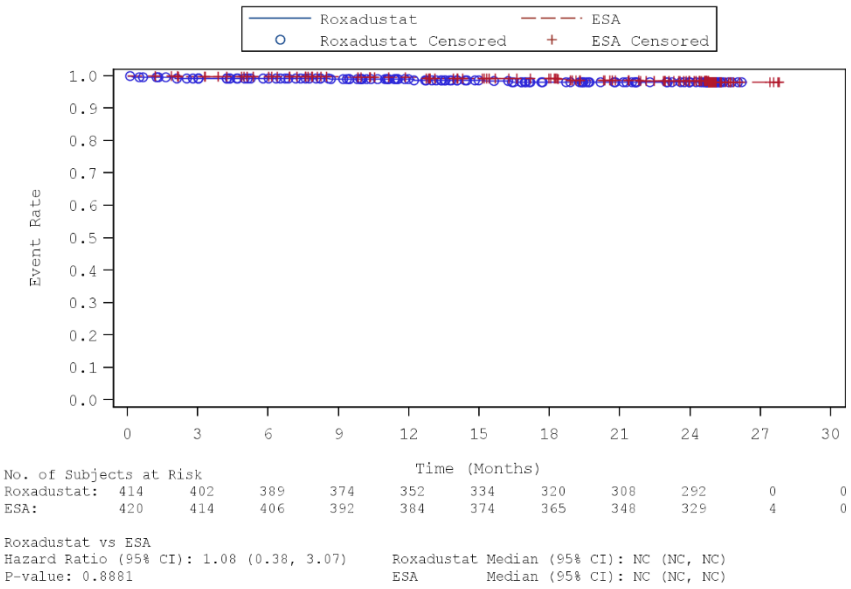


Abbildung Anhang 4G-1197: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Angst“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

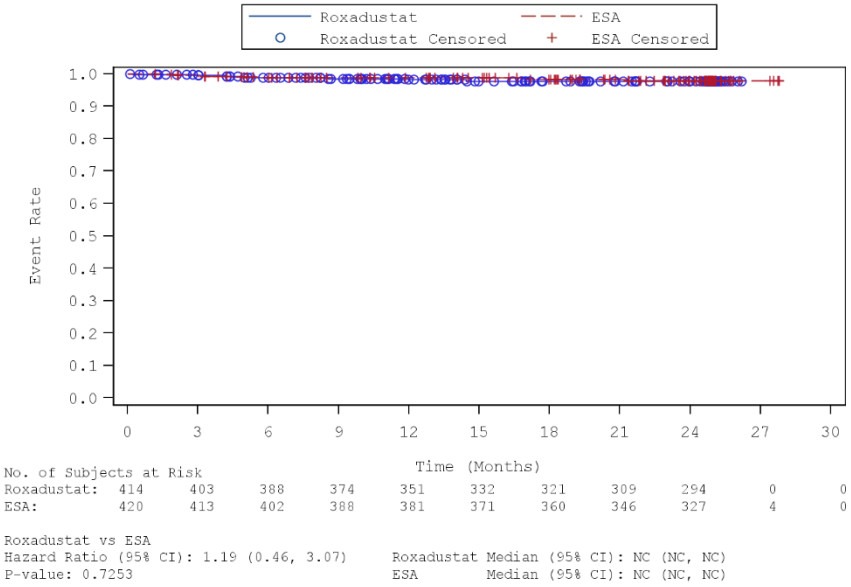


Abbildung Anhang 4G-1198: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

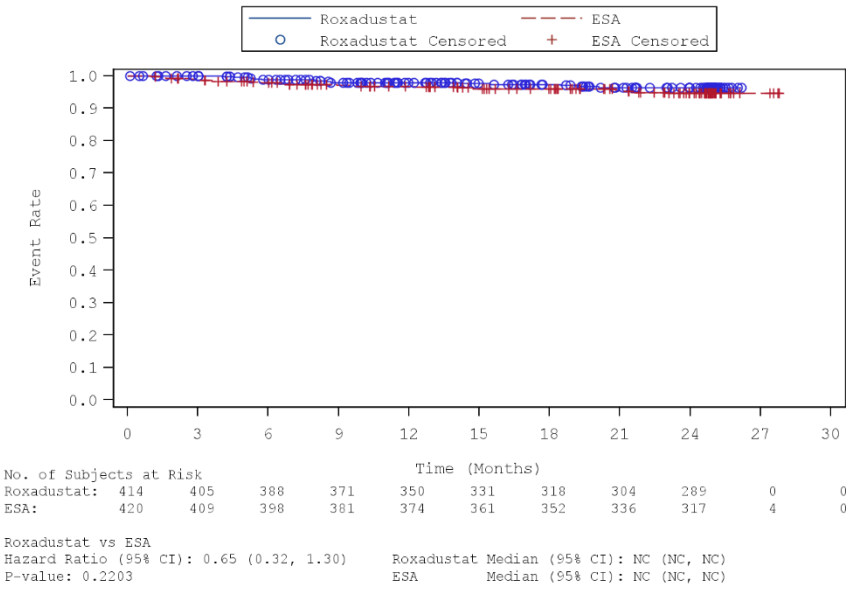


Abbildung Anhang 4G-1199: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

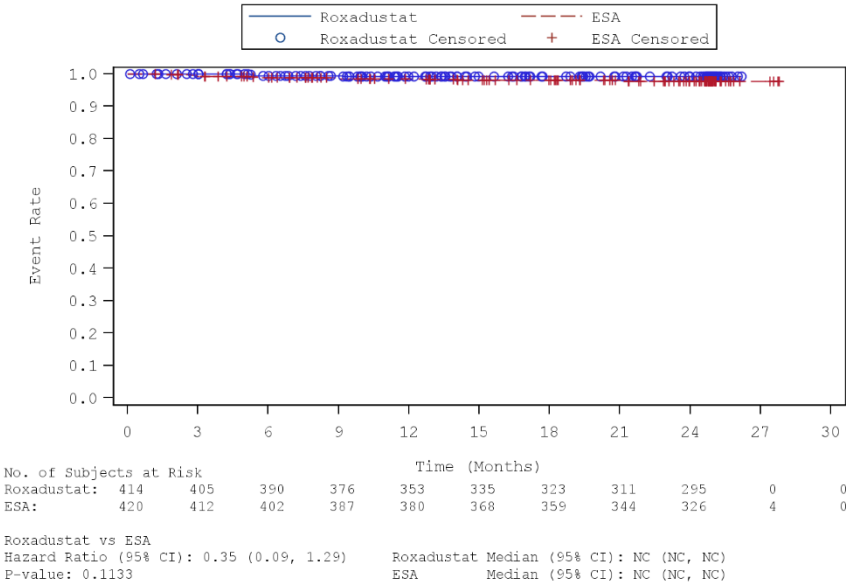


Abbildung Anhang 4G-1200: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

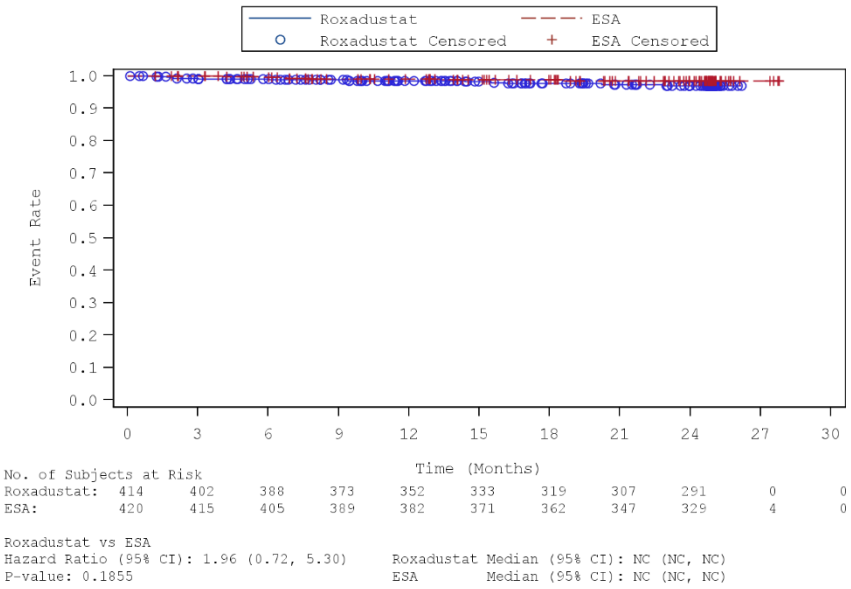


Abbildung Anhang 4G-1201: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

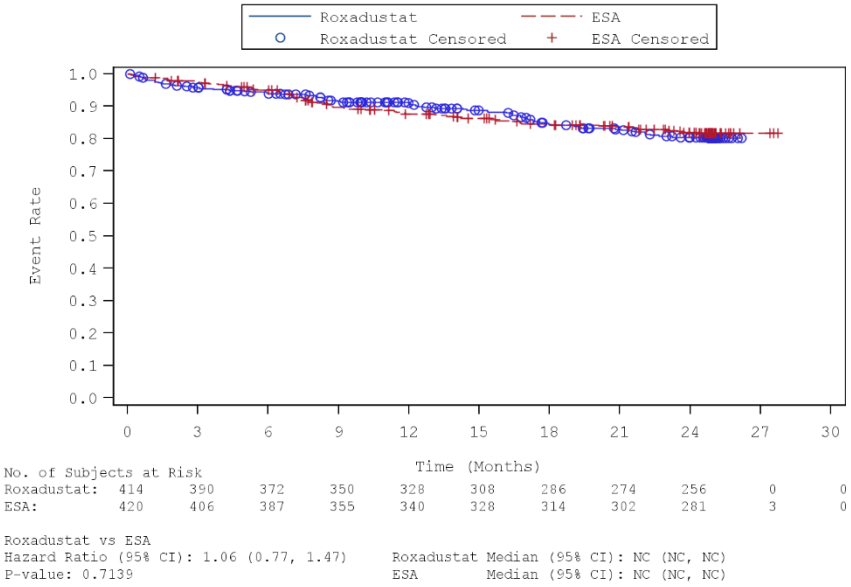


Abbildung Anhang 4G-1202: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

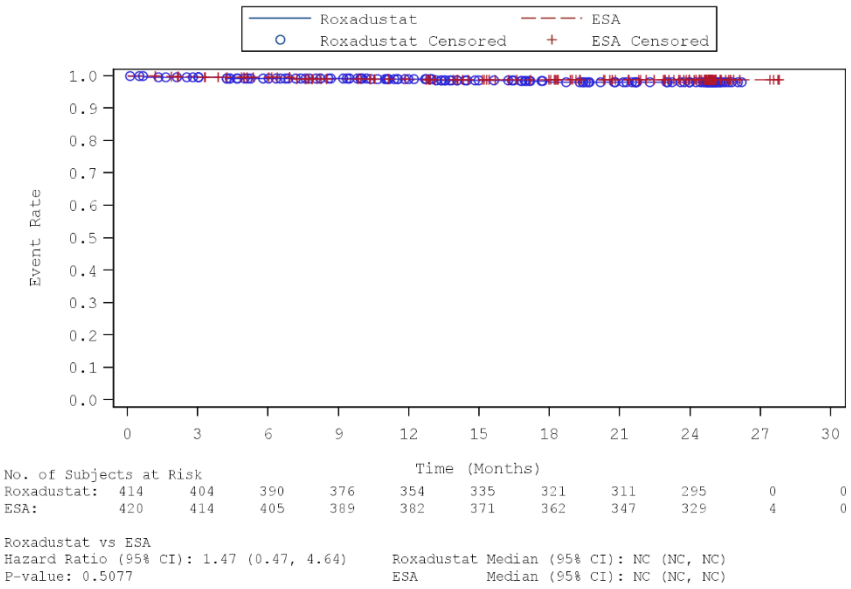


Abbildung Anhang 4G-1203: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

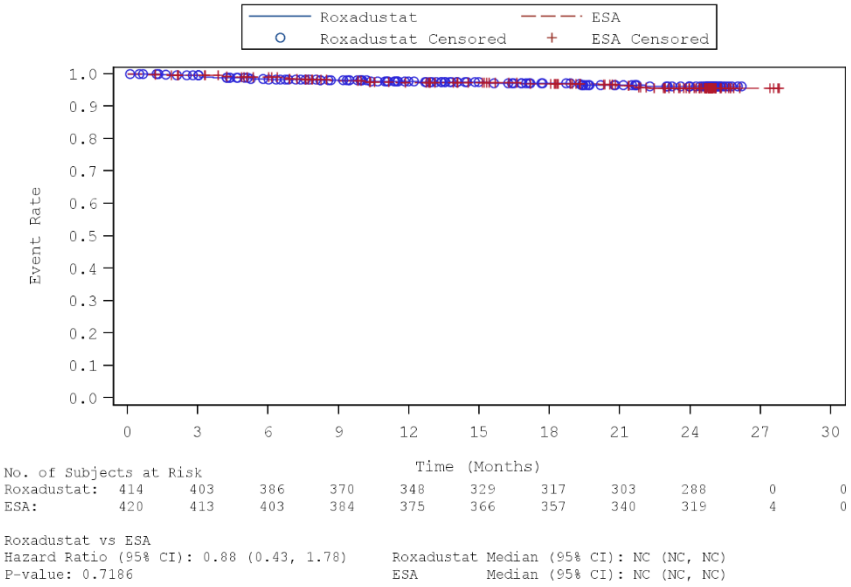


Abbildung Anhang 4G-1204: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

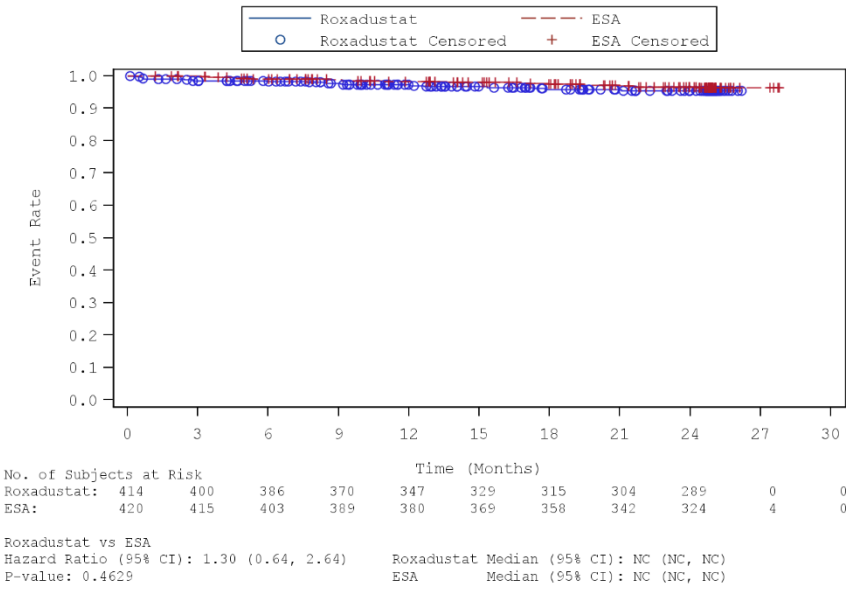


Abbildung Anhang 4G-1205: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

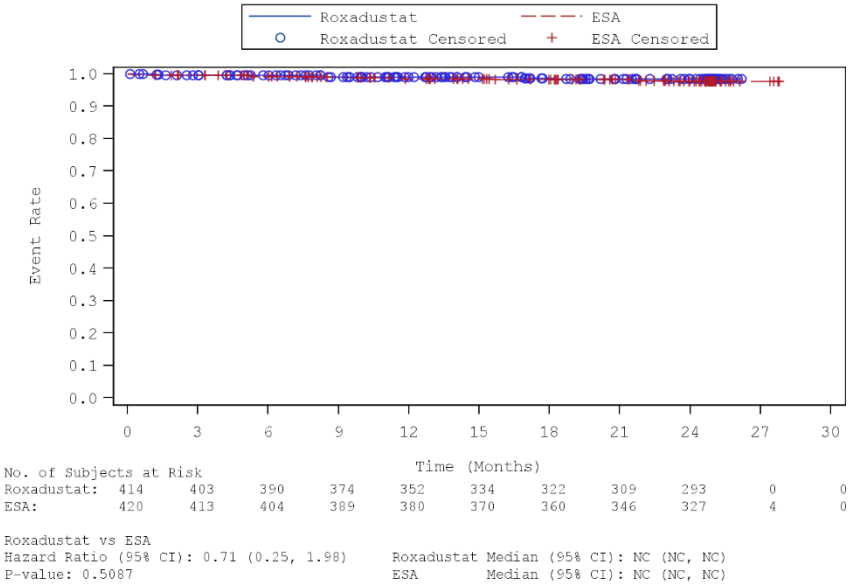


Abbildung Anhang 4G-1206: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

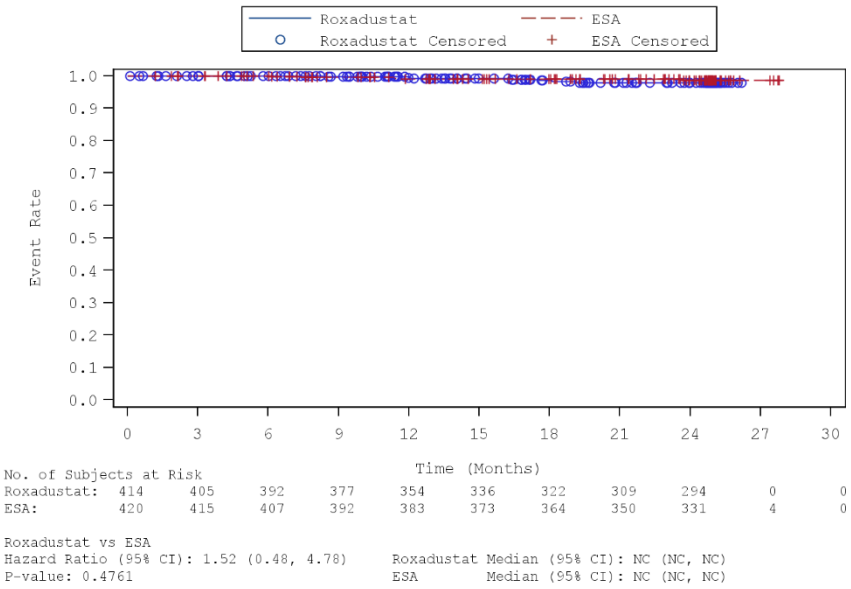


Abbildung Anhang 4G-1207: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Pleuraerguss“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

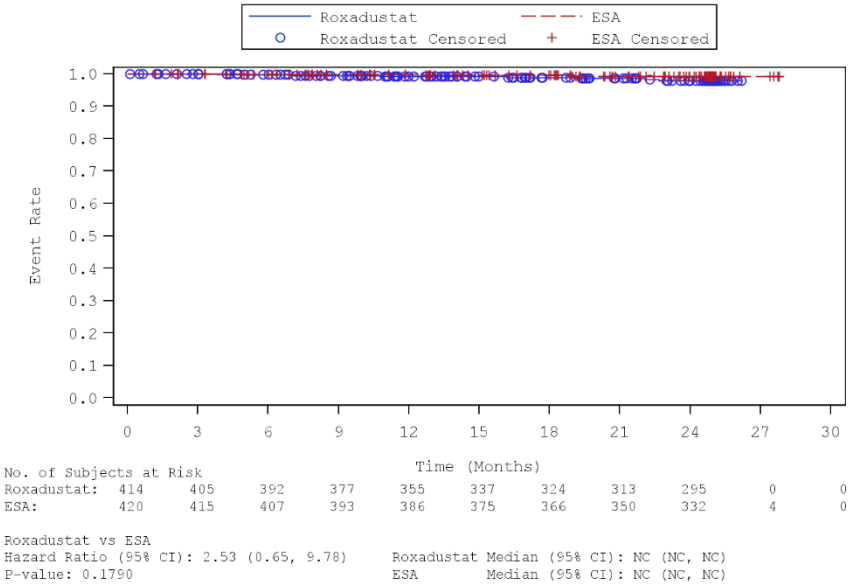


Abbildung Anhang 4G-1208: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

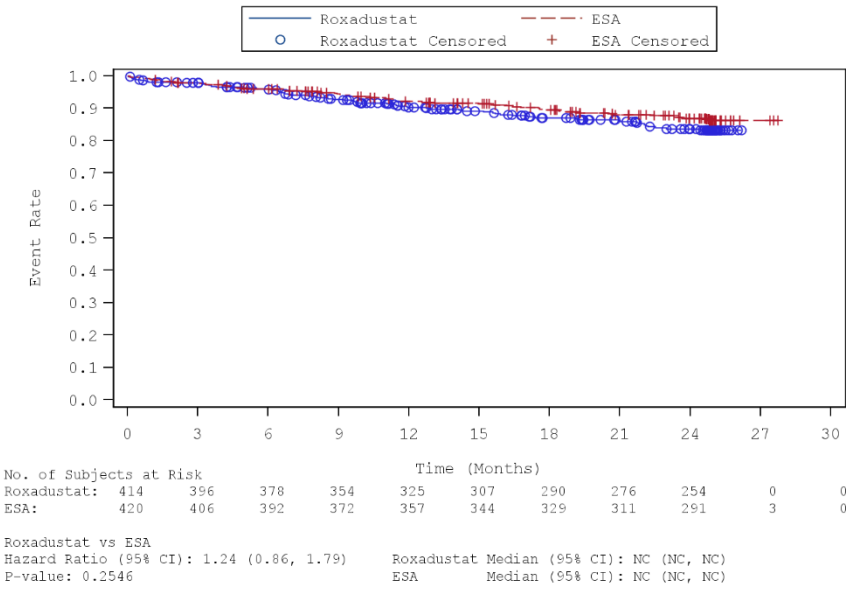


Abbildung Anhang 4G-1209: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

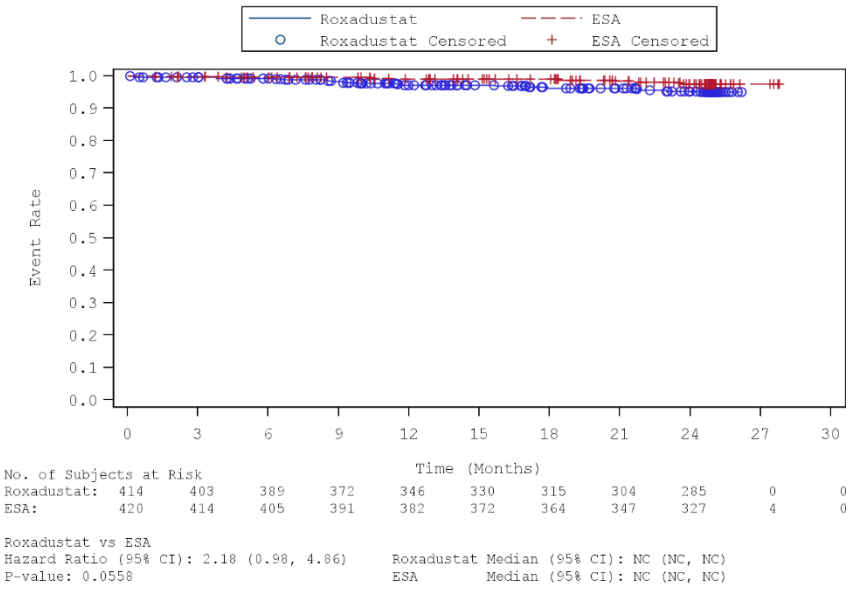


Abbildung Anhang 4G-1210: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

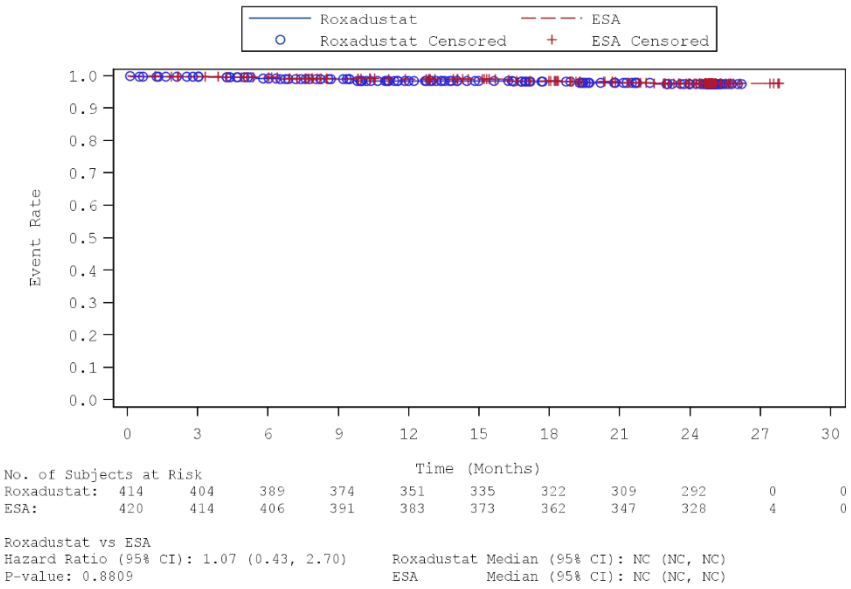


Abbildung Anhang 4G-1211: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hautulkus“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

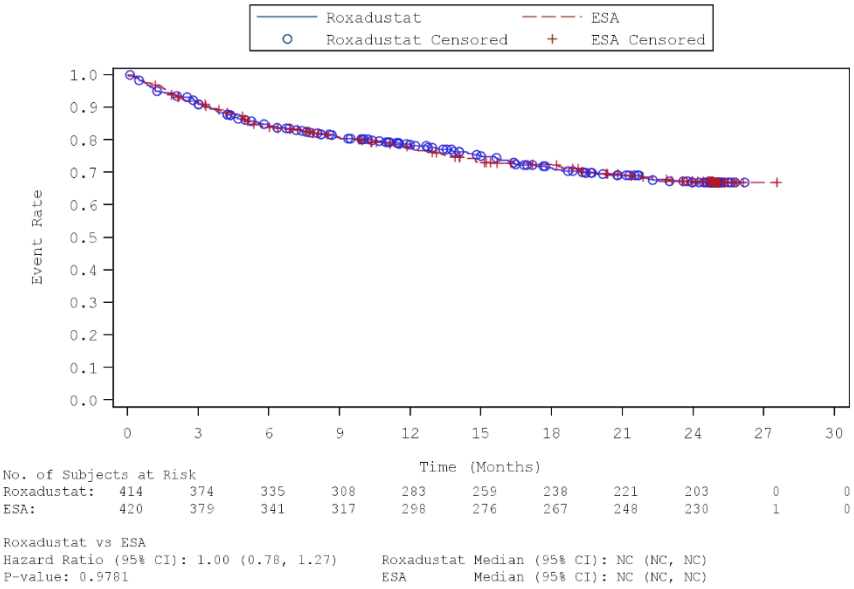


Abbildung Anhang 4G-1212: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

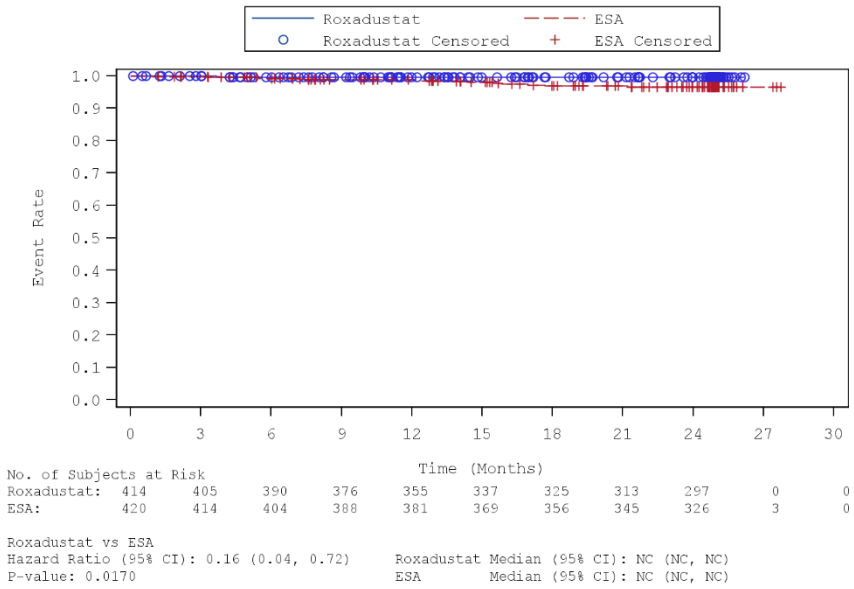


Abbildung Anhang 4G-1213: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hämatom“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

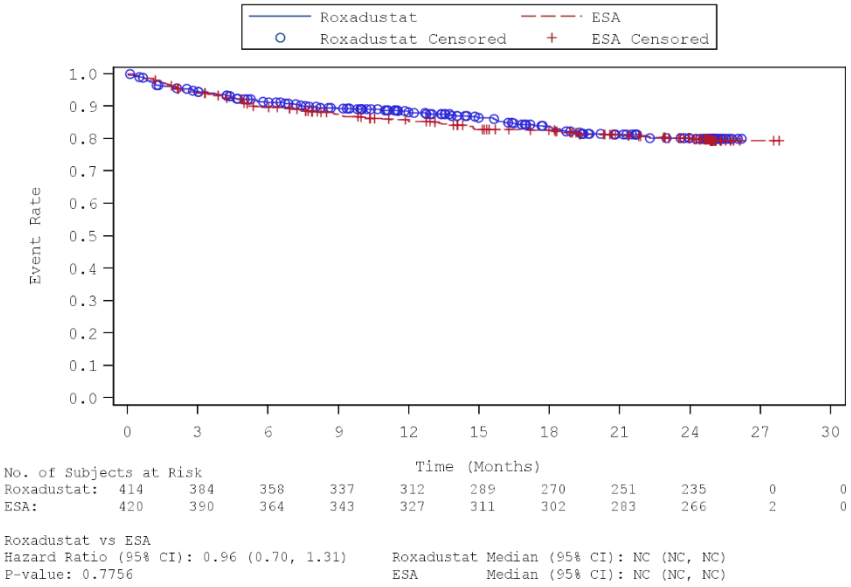


Abbildung Anhang 4G-1214: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

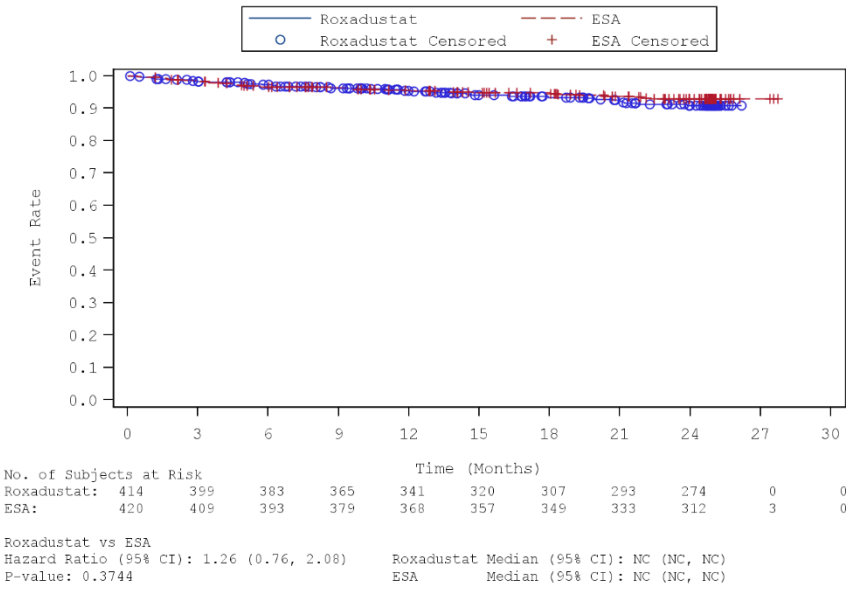


Abbildung Anhang 4G-1215: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

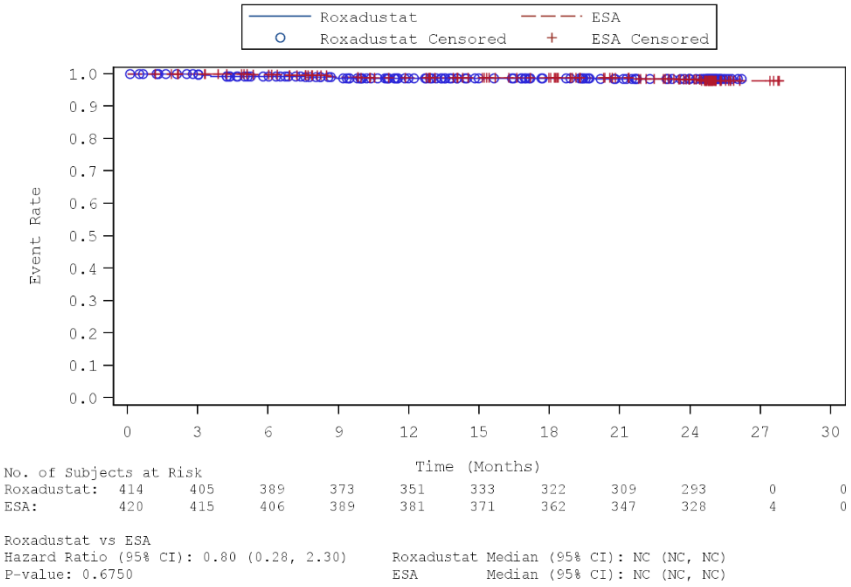


Abbildung Anhang 4G-1216: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

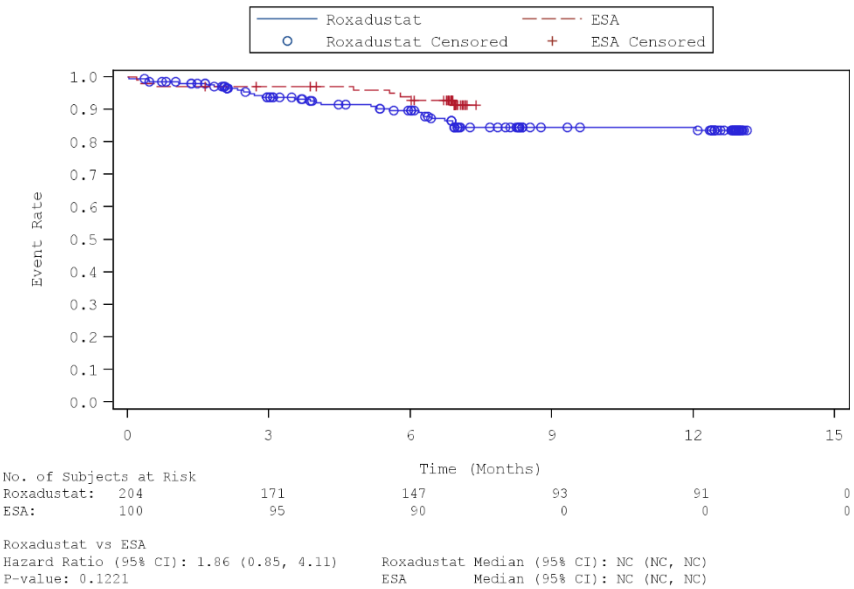


Abbildung Anhang 4G-1217: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

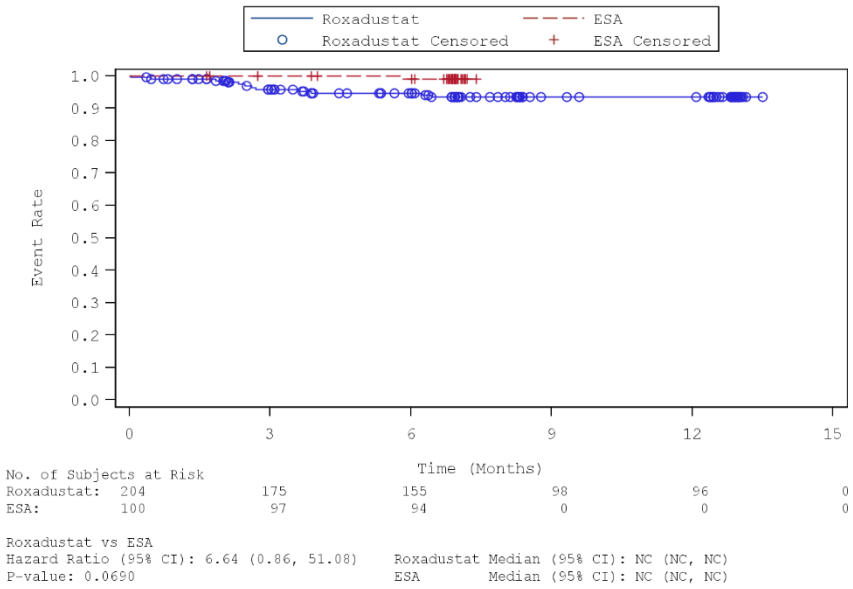


Abbildung Anhang 4G-1218: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Palpitationen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

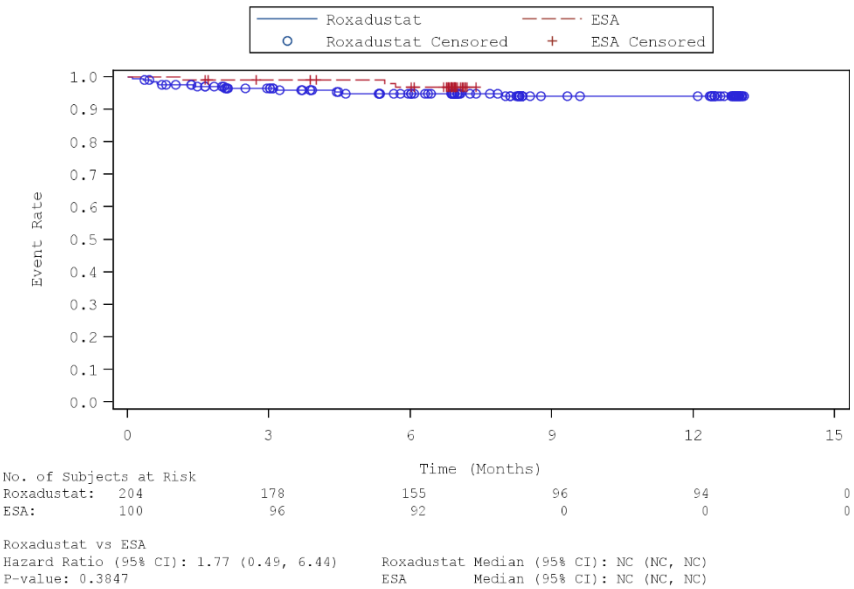


Abbildung Anhang 4G-1219: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

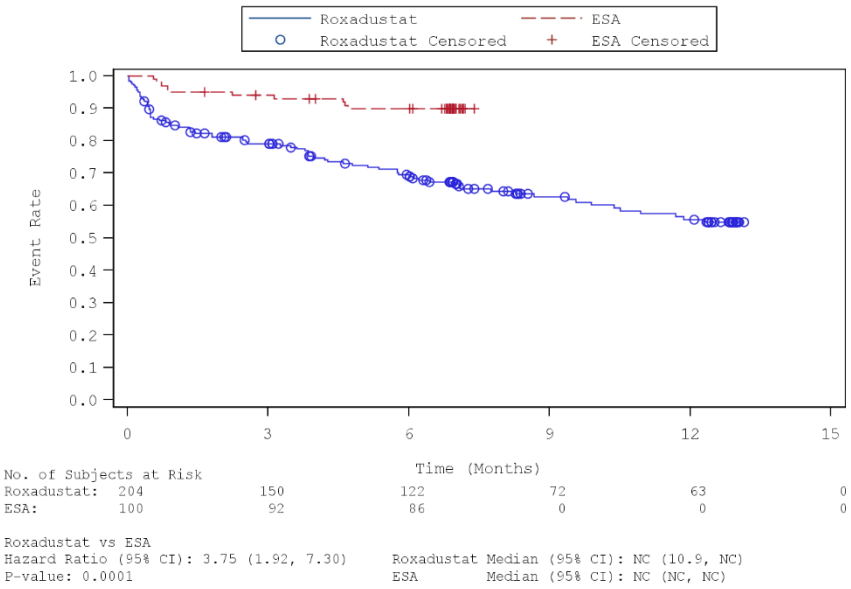


Abbildung Anhang 4G-1220: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

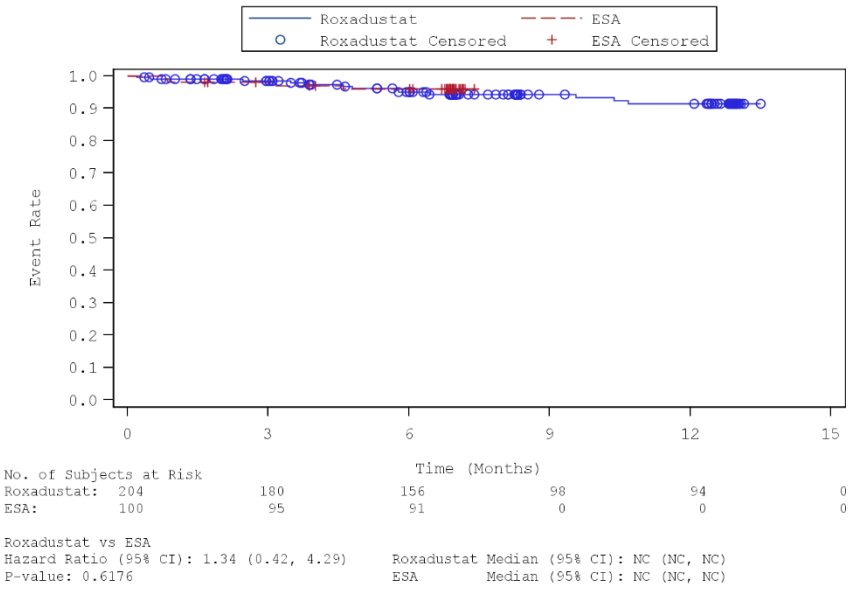


Abbildung Anhang 4G-1221: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Obstipation“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

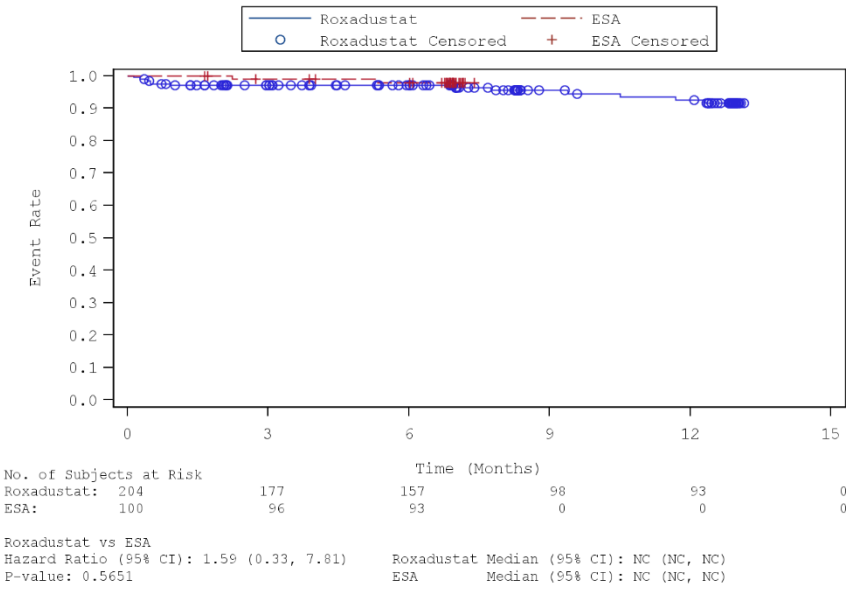


Abbildung Anhang 4G-1222: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

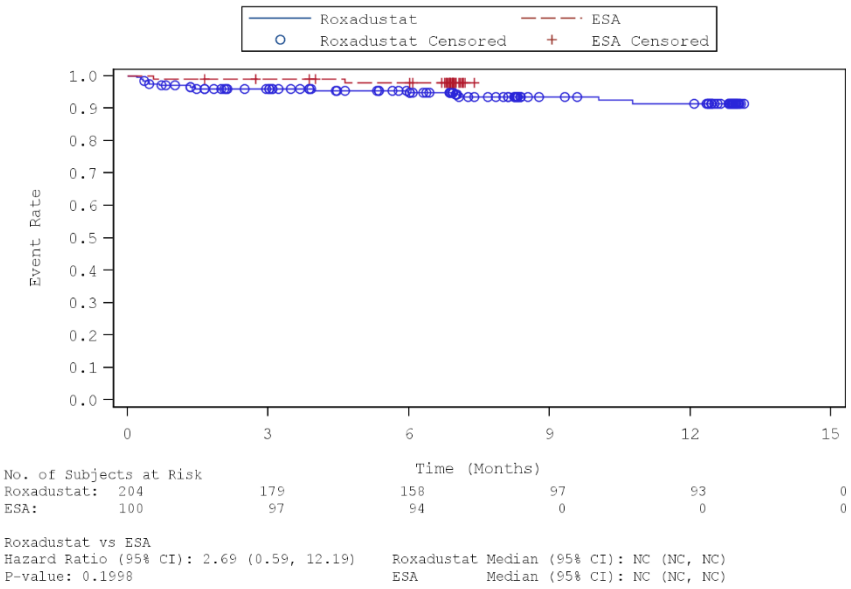


Abbildung Anhang 4G-1223: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

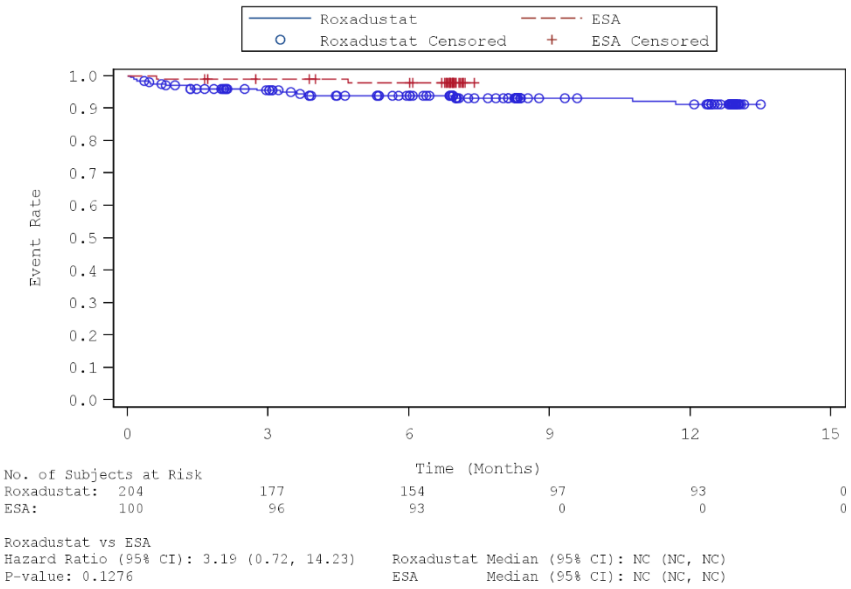


Abbildung Anhang 4G-1224: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

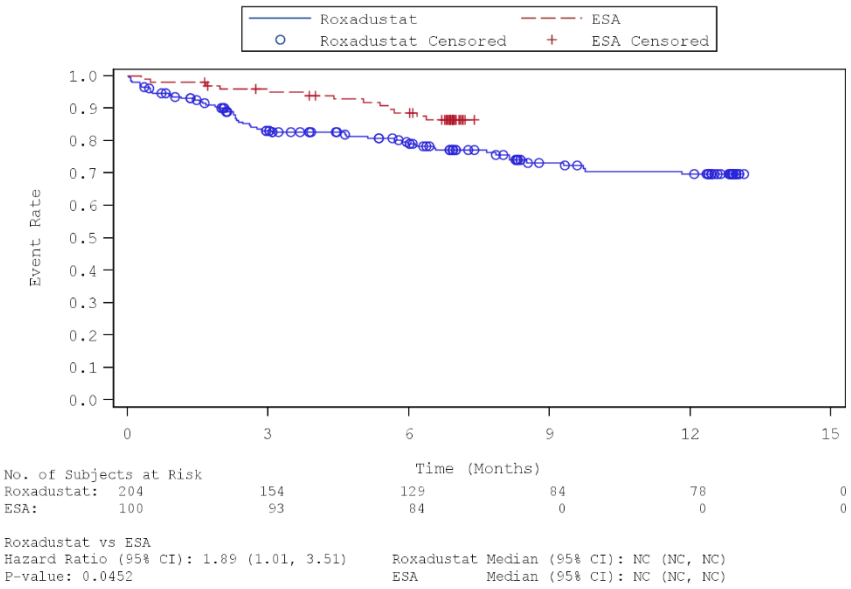


Abbildung Anhang 4G-1225: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

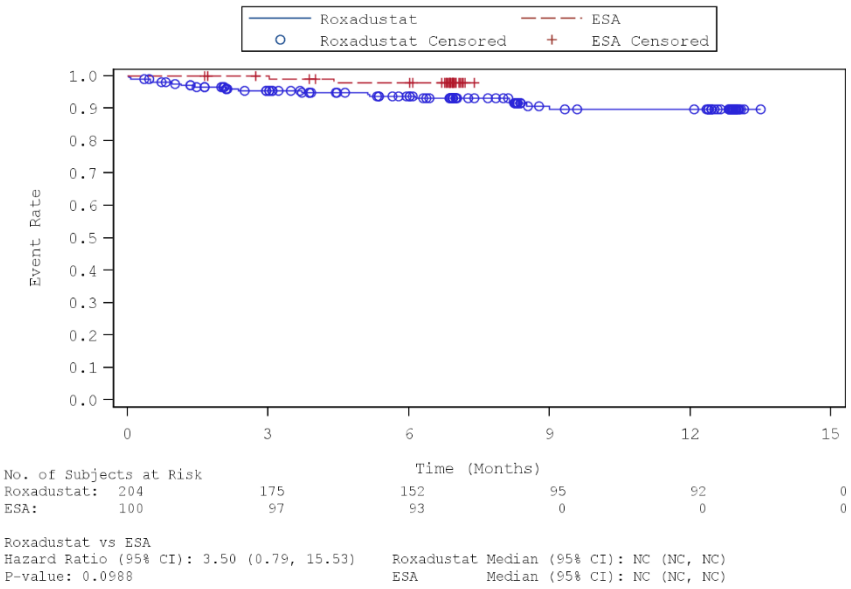


Abbildung Anhang 4G-1226: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Asthenie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

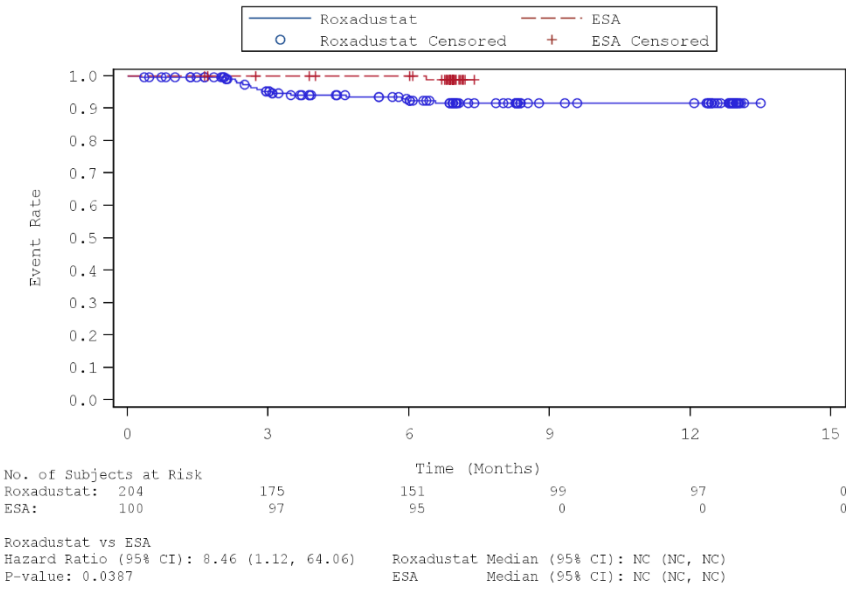


Abbildung Anhang 4G-1227: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

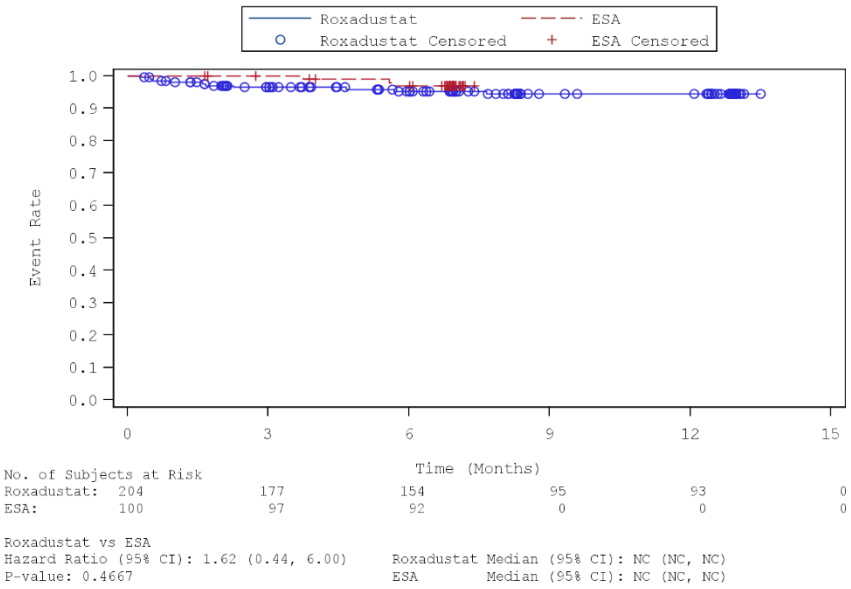


Abbildung Anhang 4G-1228: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

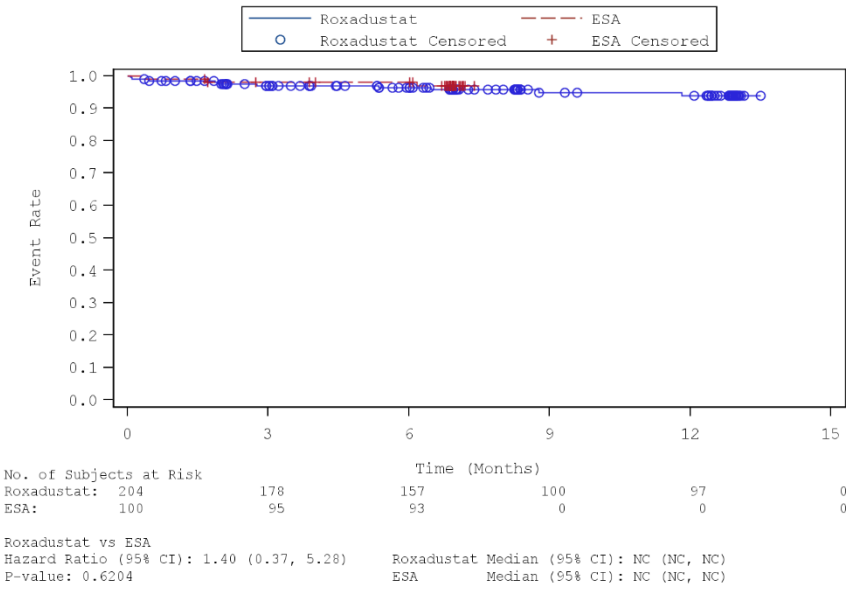


Abbildung Anhang 4G-1229: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Fieber“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

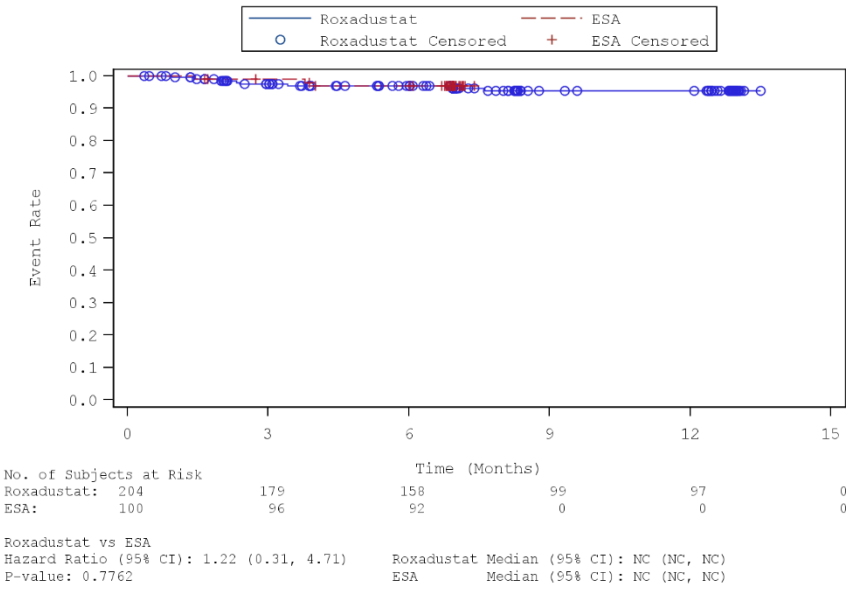


Abbildung Anhang 4G-1230: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

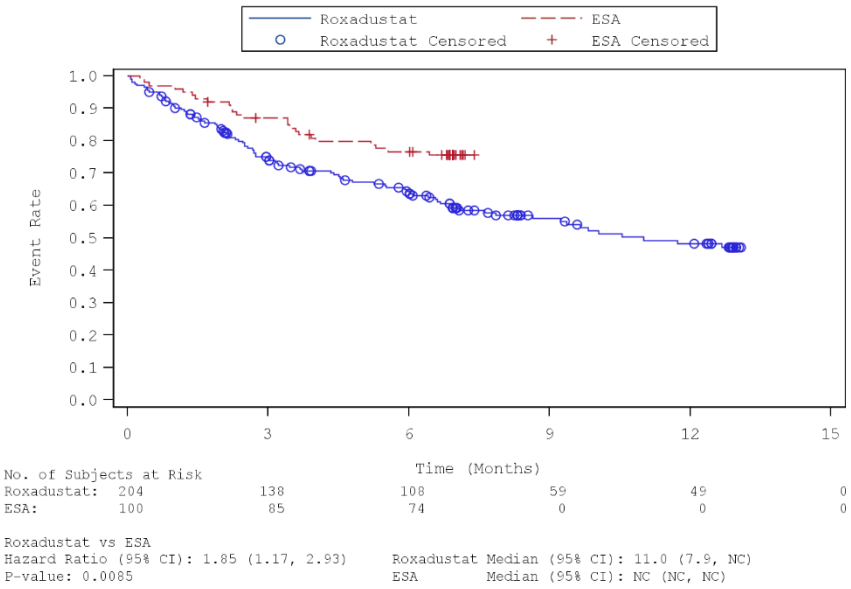


Abbildung Anhang 4G-1231: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

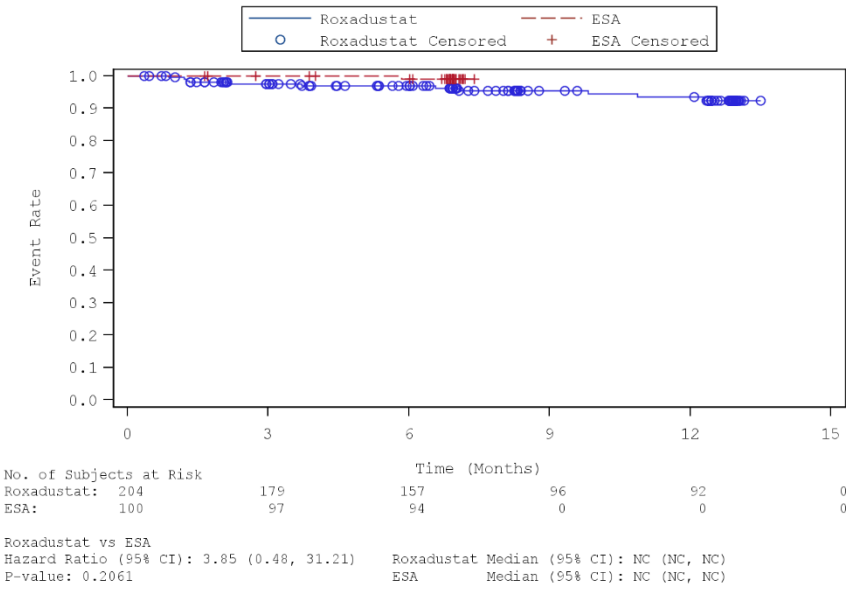


Abbildung Anhang 4G-1232: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Konjunktivitis“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

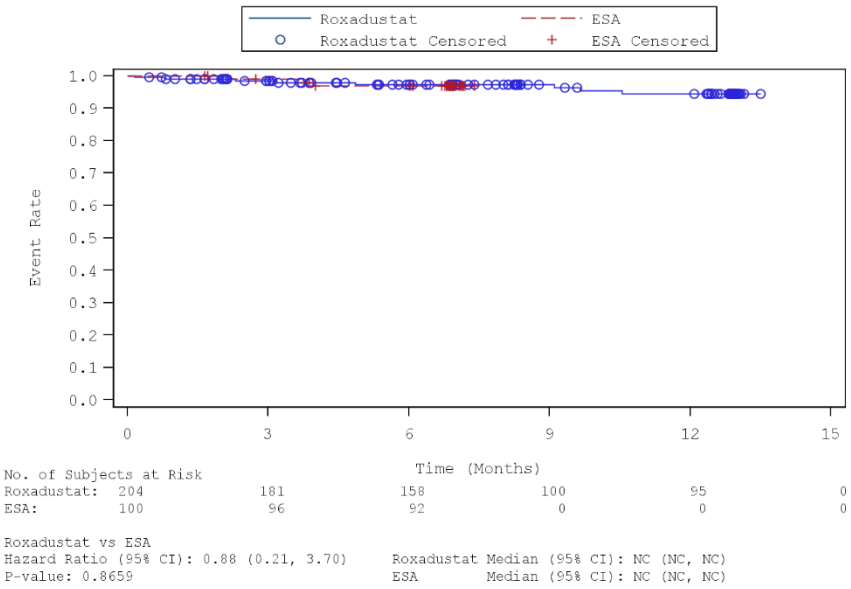


Abbildung Anhang 4G-1233: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

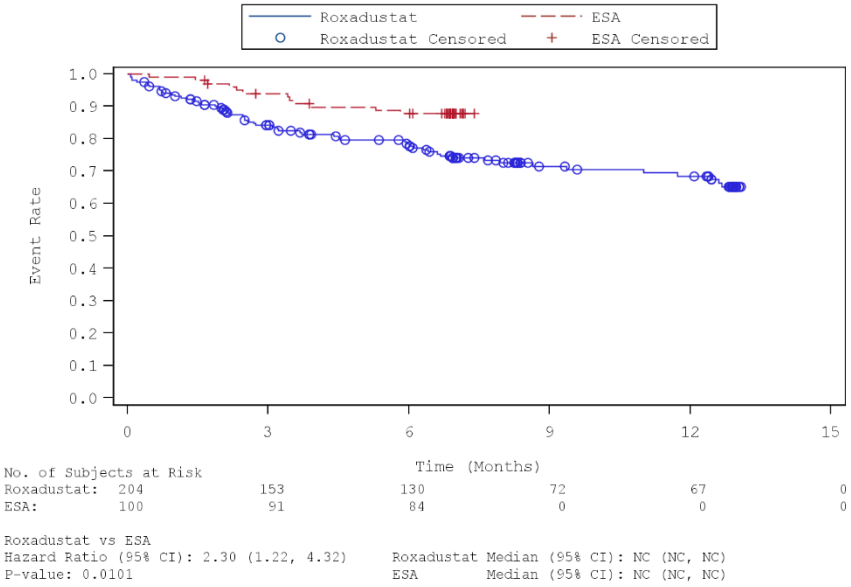


Abbildung Anhang 4G-1234: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

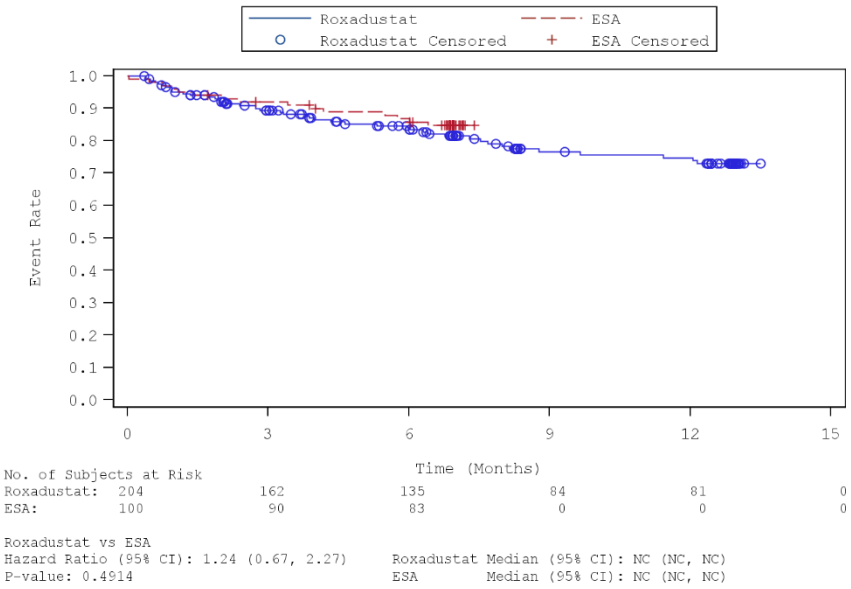


Abbildung Anhang 4G-1235: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

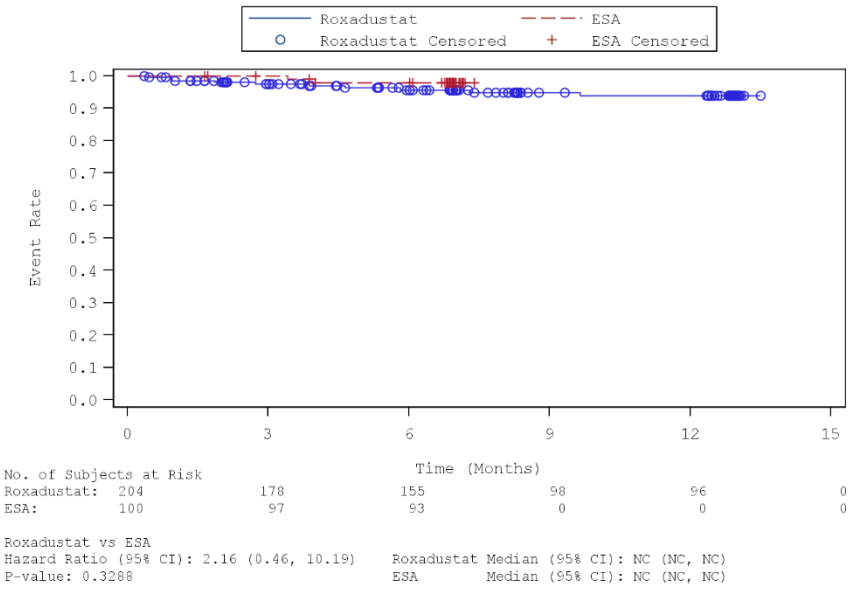


Abbildung Anhang 4G-1236: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

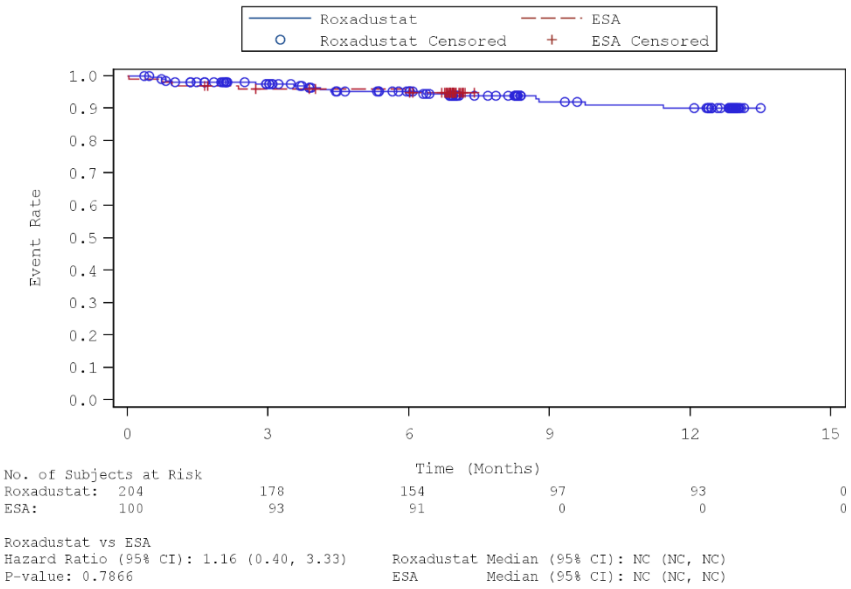


Abbildung Anhang 4G-1237: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Symptom durch Hämodialyse hervorgerufen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

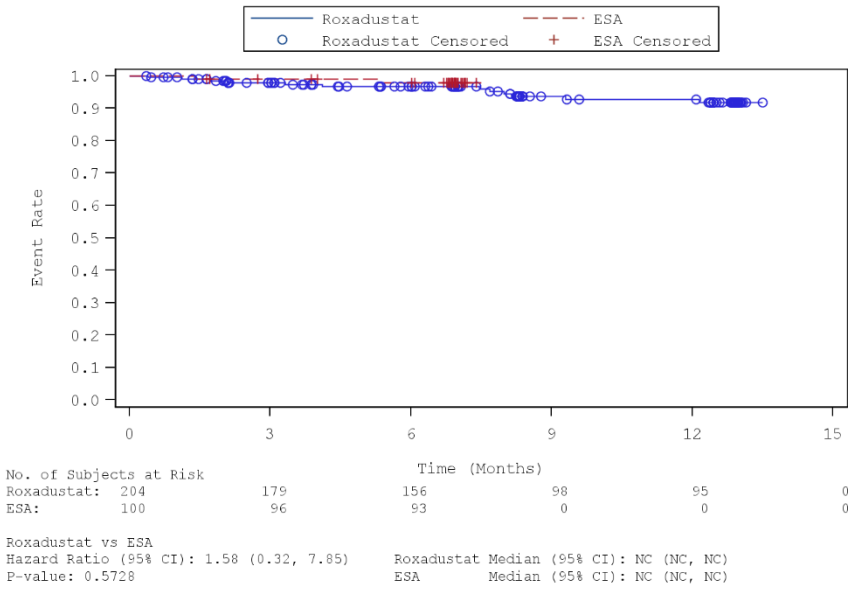


Abbildung Anhang 4G-1238: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

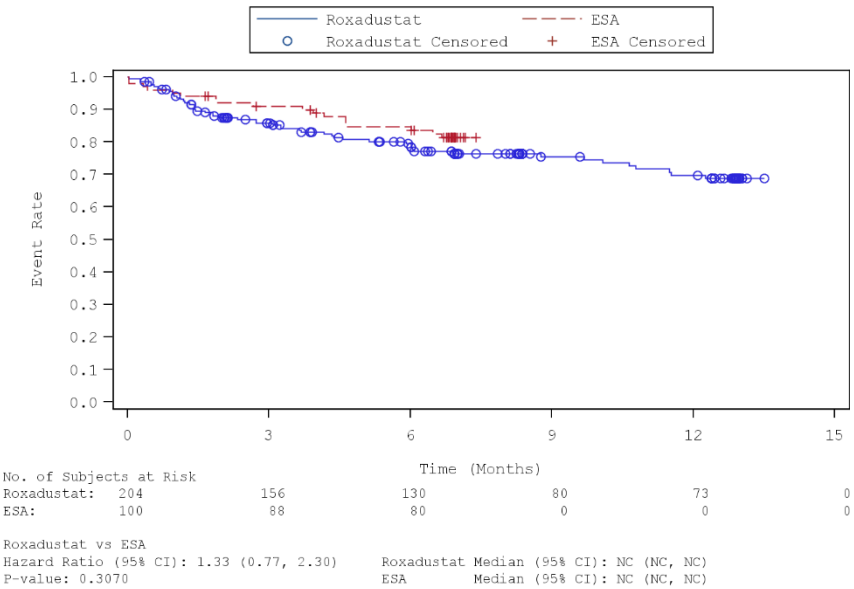


Abbildung Anhang 4G-1239: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

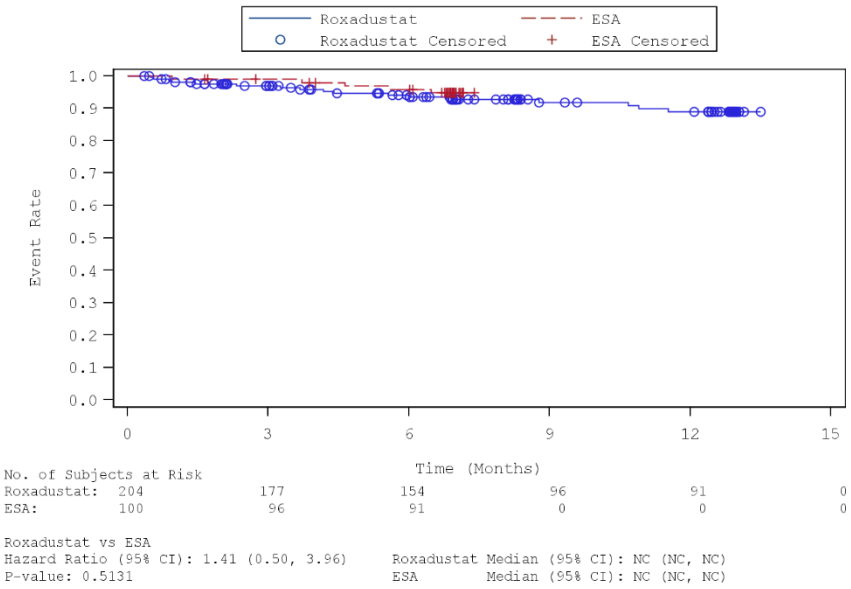


Abbildung Anhang 4G-1240: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Alaninaminotransferase erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

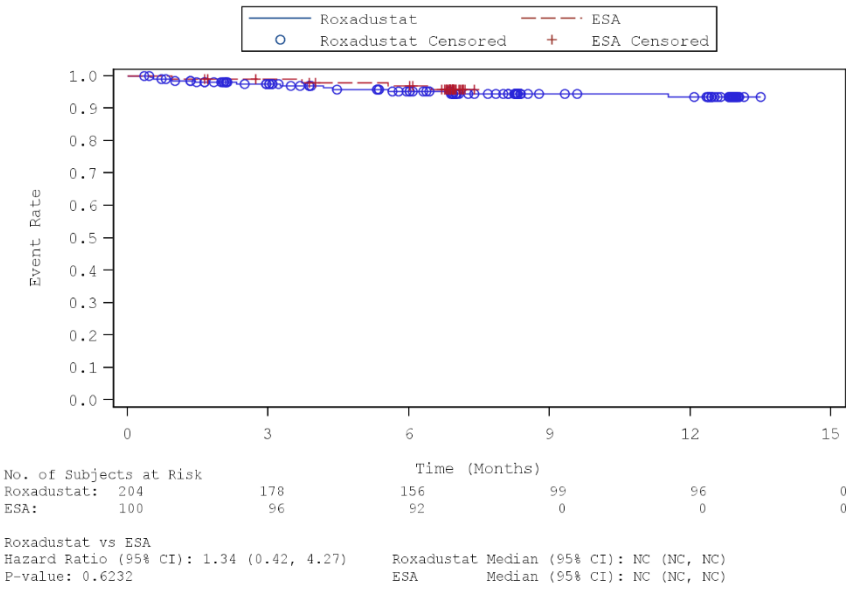


Abbildung Anhang 4G-1241: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Aspartataminotransferase erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

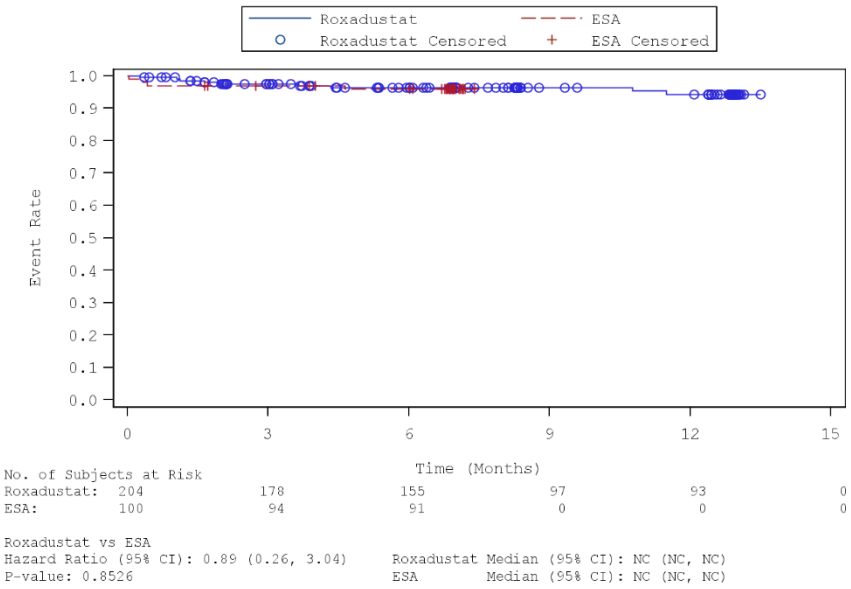


Abbildung Anhang 4G-1242: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Blutdruck erhöht“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

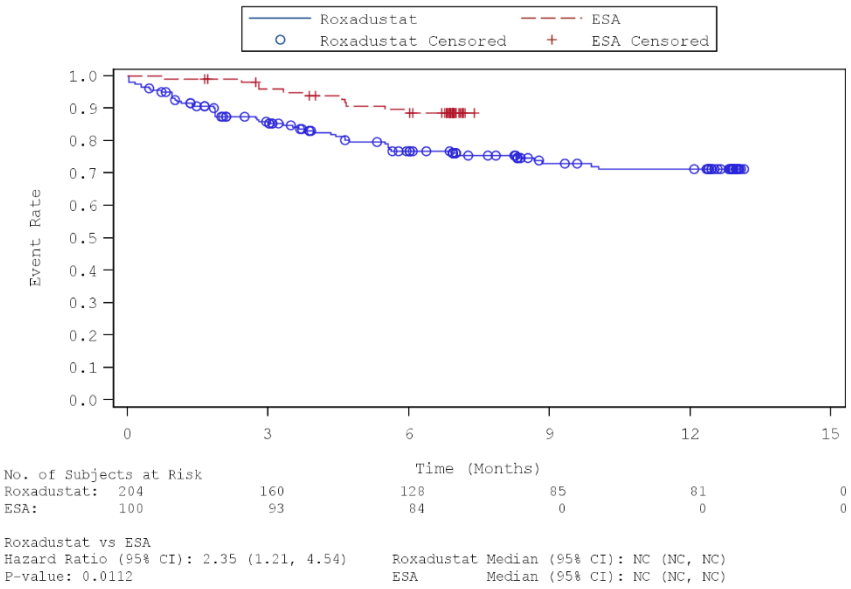


Abbildung Anhang 4G-1243: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

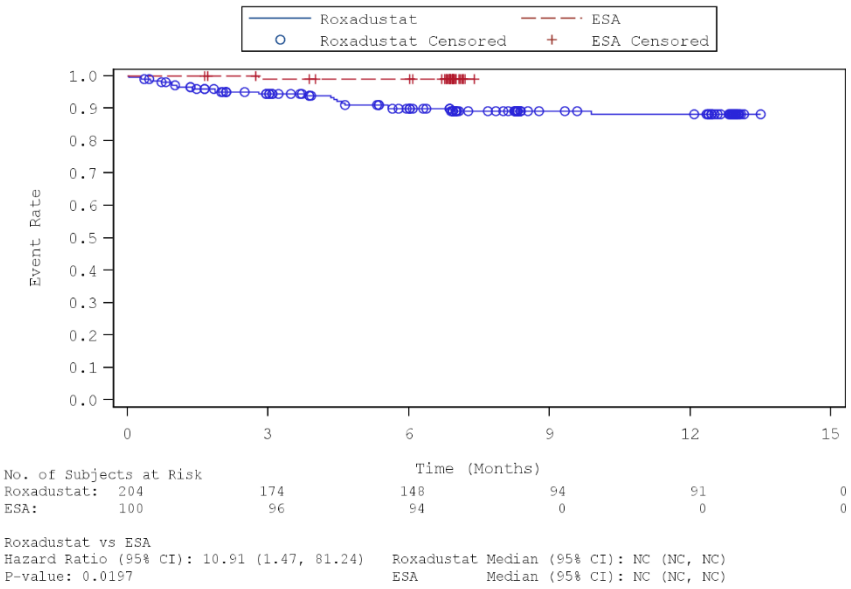


Abbildung Anhang 4G-1244: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

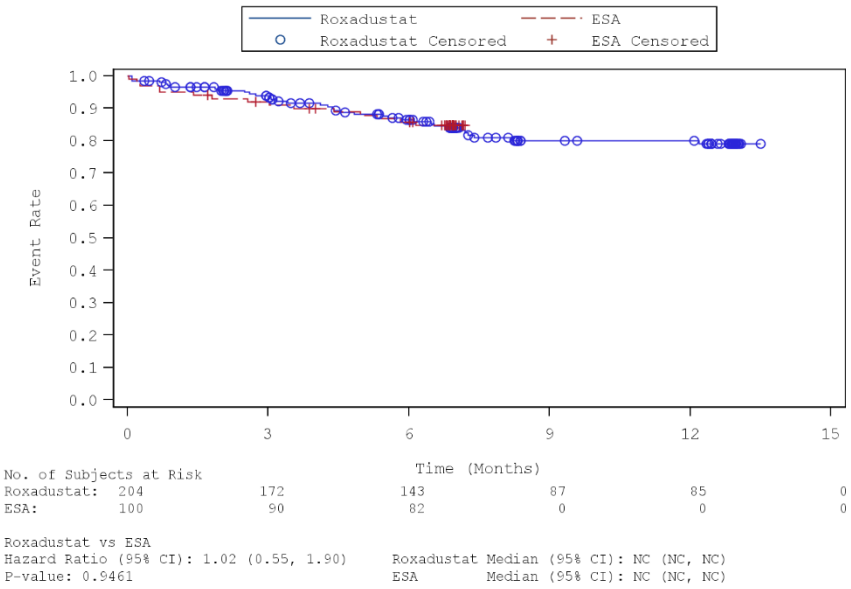


Abbildung Anhang 4G-1245: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

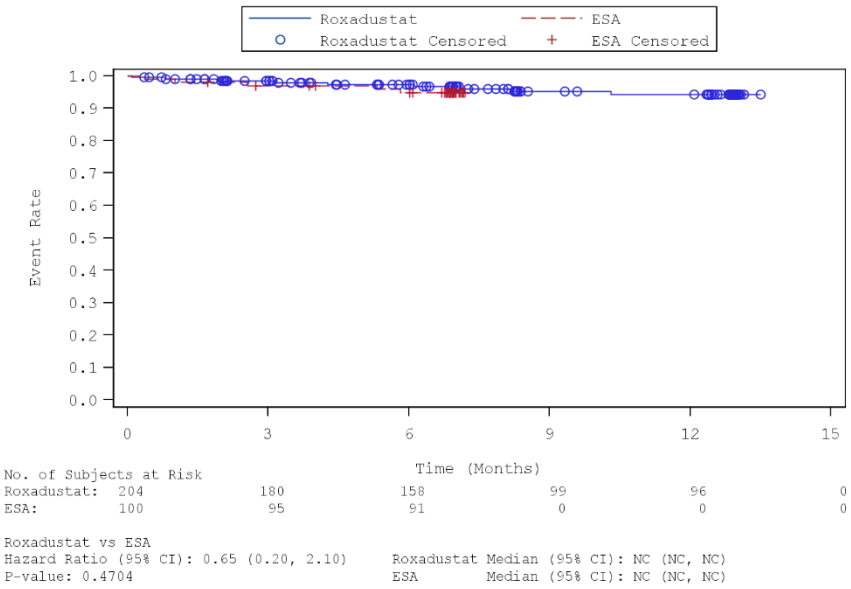


Abbildung Anhang 4G-1246: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

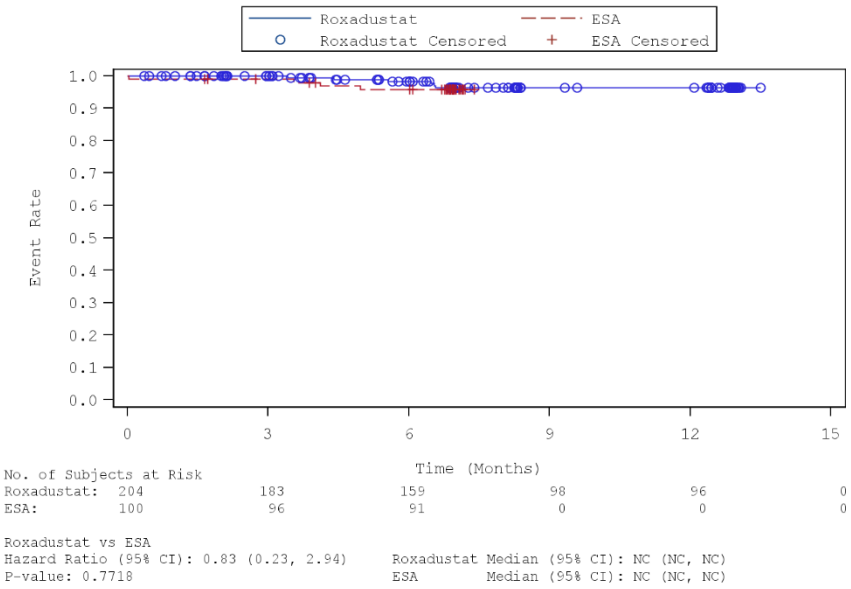


Abbildung Anhang 4G-1247: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelzucken“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

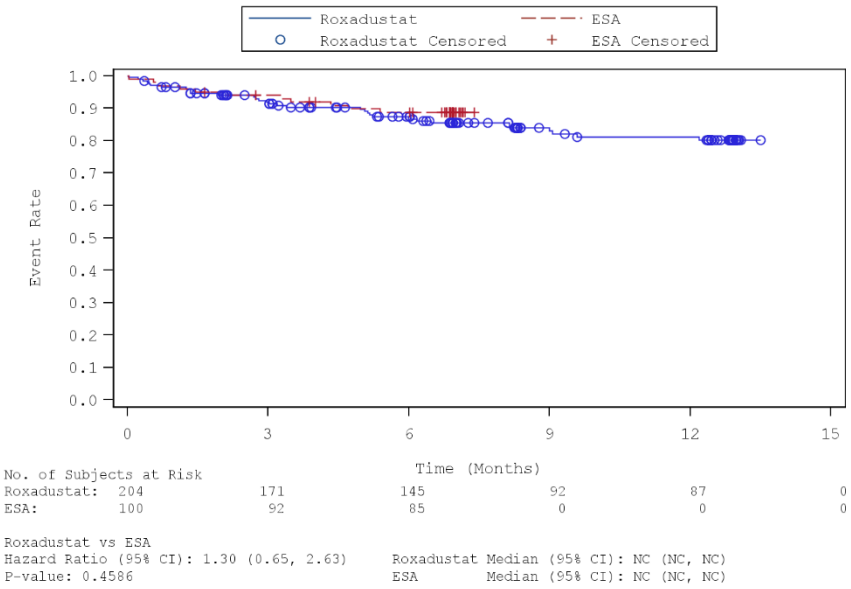


Abbildung Anhang 4G-1248: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

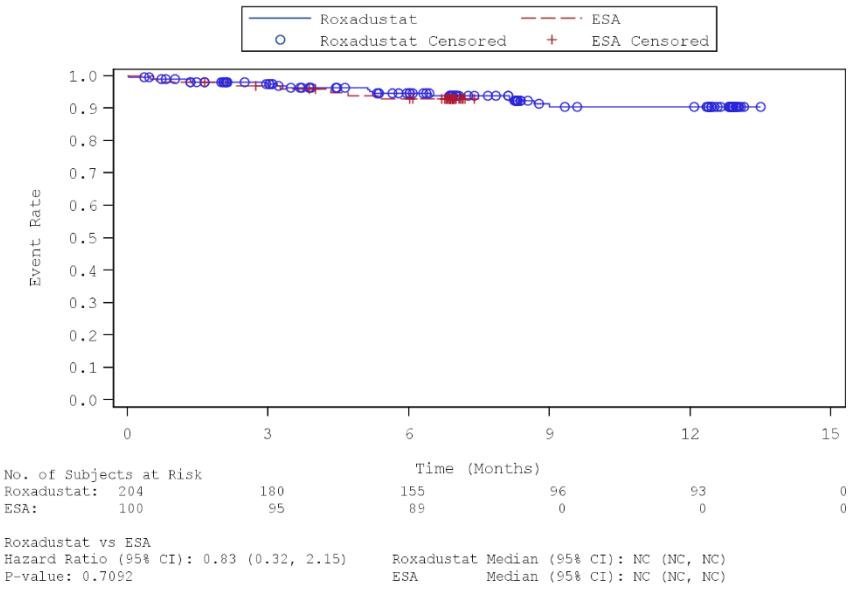


Abbildung Anhang 4G-1249: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Schwindelgefühl“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

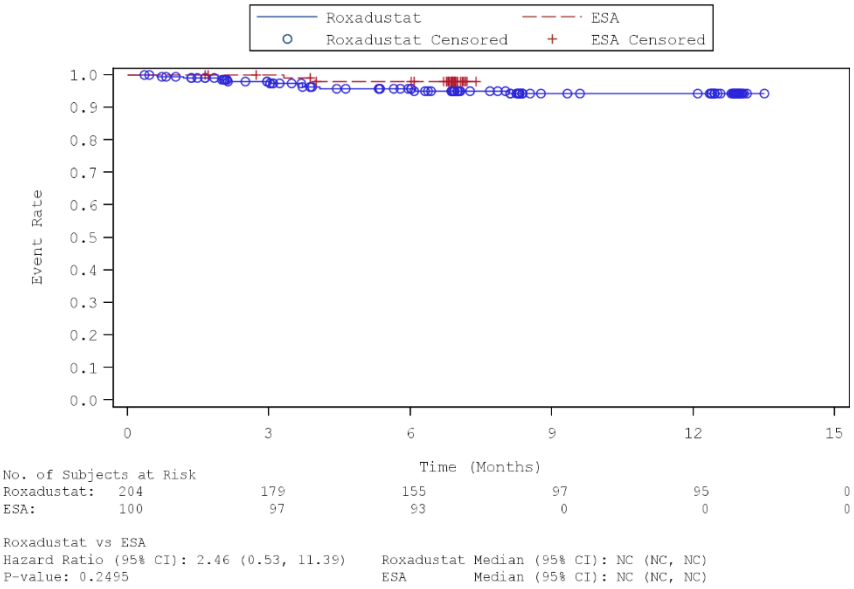


Abbildung Anhang 4G-1250: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Produktprobleme – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

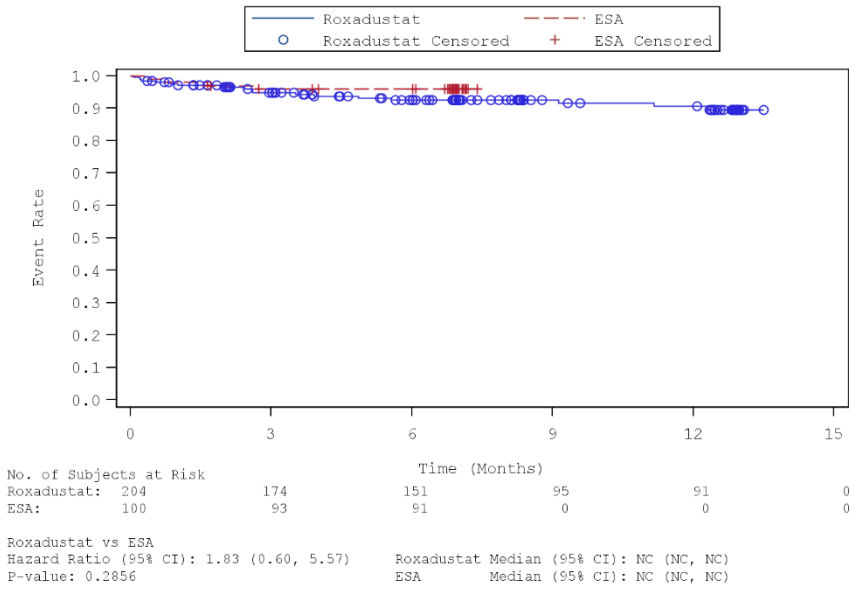


Abbildung Anhang 4G-1251: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

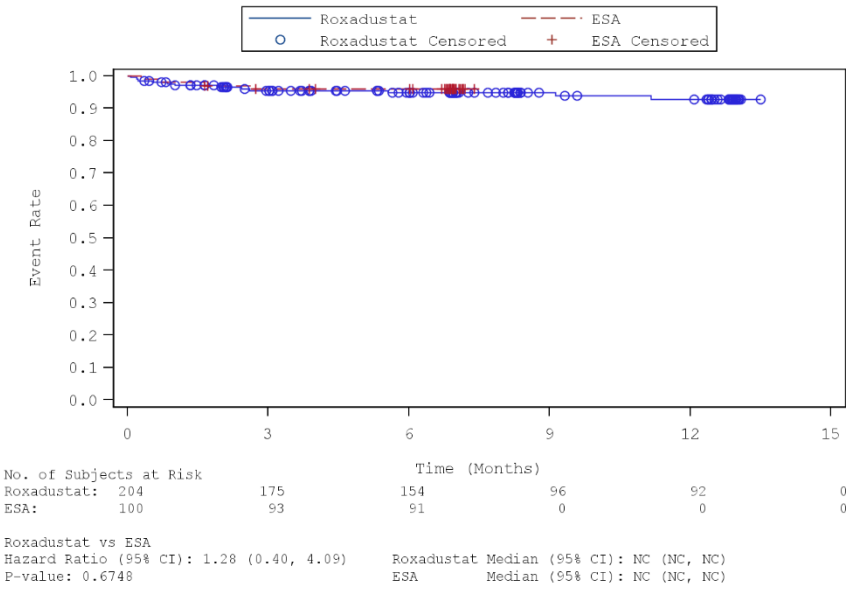


Abbildung Anhang 4G-1252: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

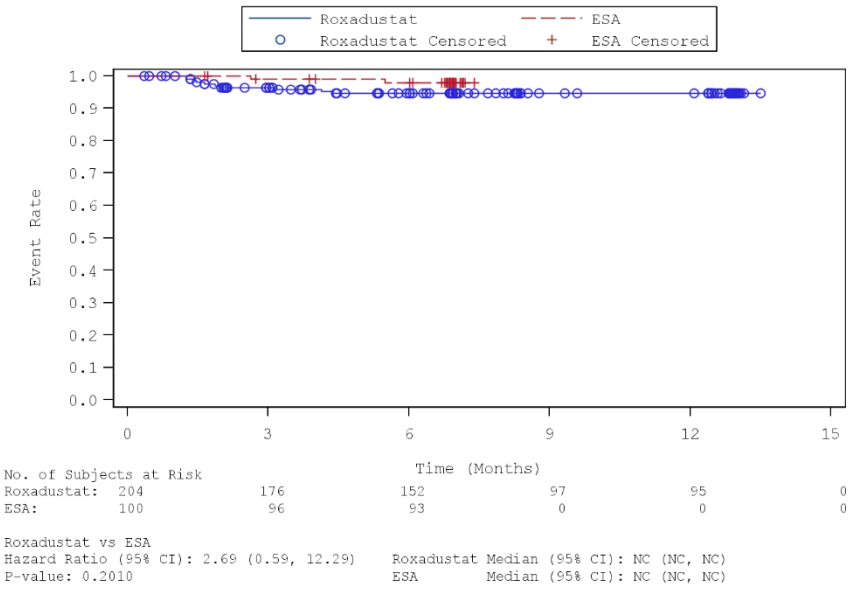


Abbildung Anhang 4G-1253: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

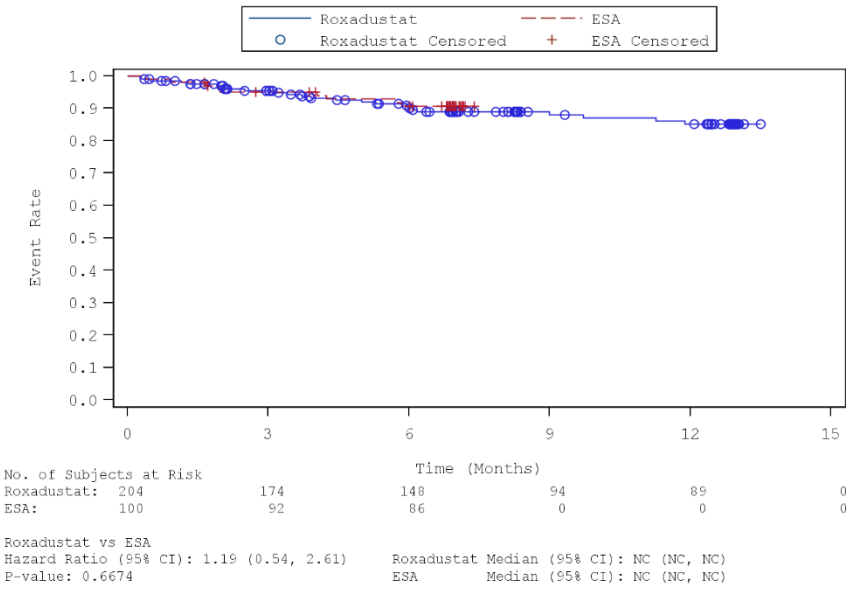


Abbildung Anhang 4G-1254: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

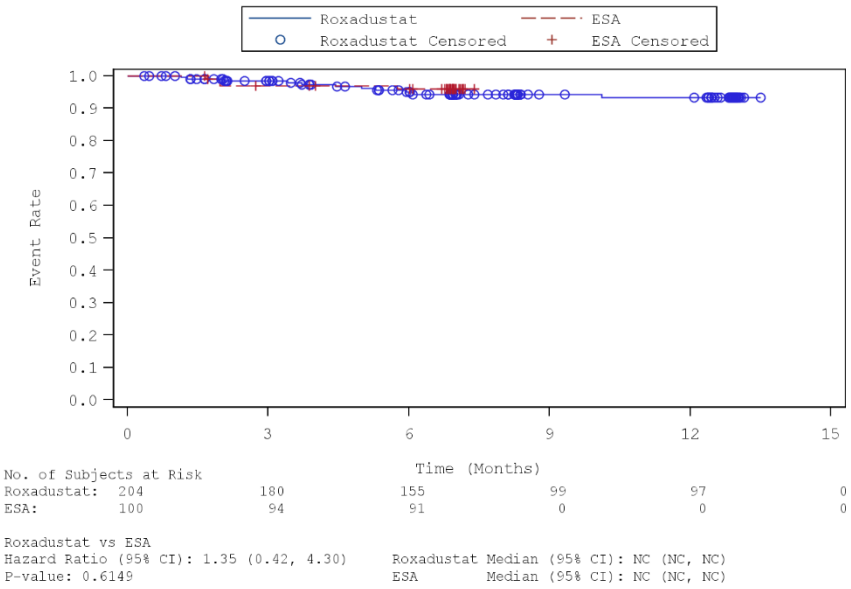


Abbildung Anhang 4G-1255: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

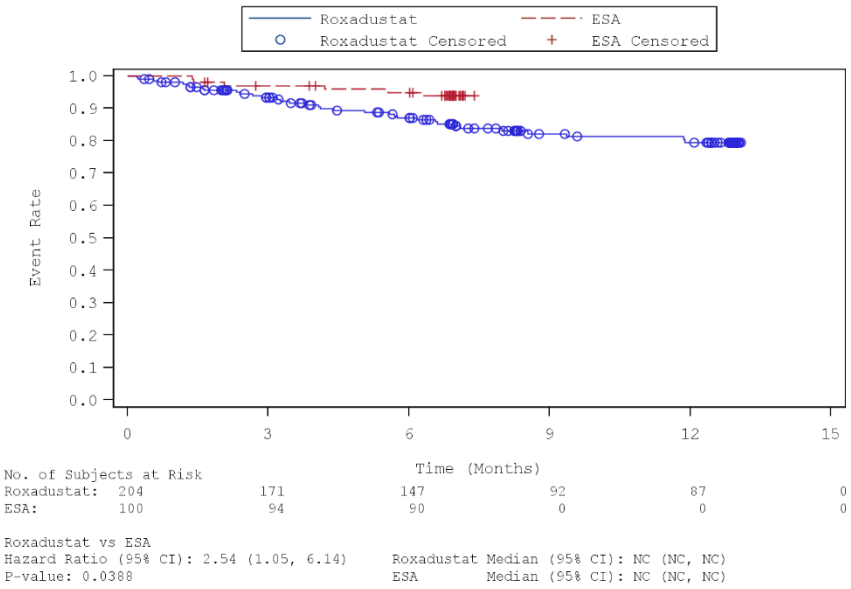


Abbildung Anhang 4G-1256: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

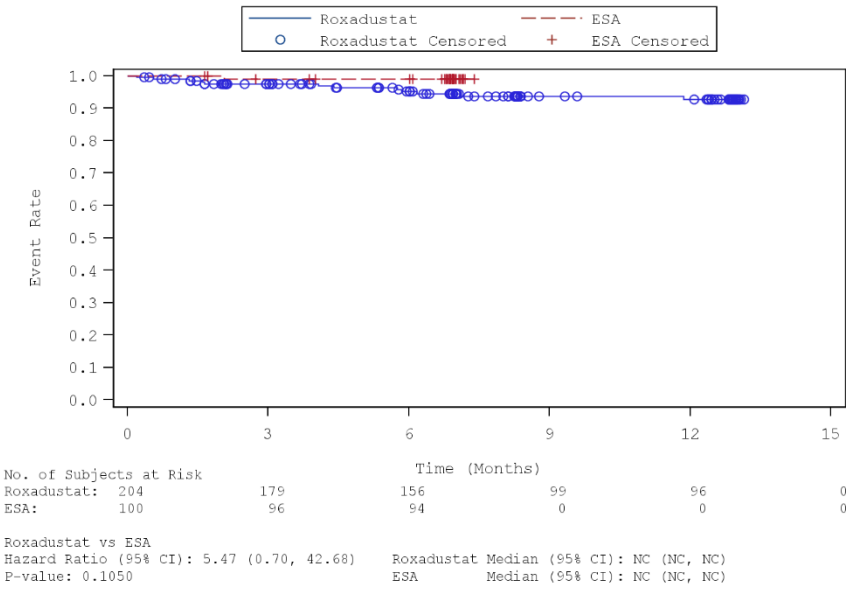


Abbildung Anhang 4G-1257: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Pruritus“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

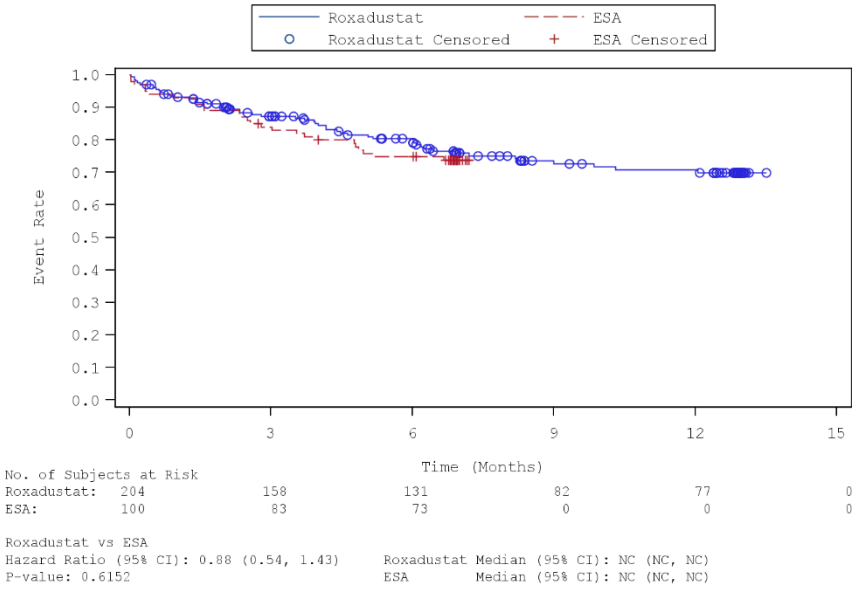


Abbildung Anhang 4G-1258: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

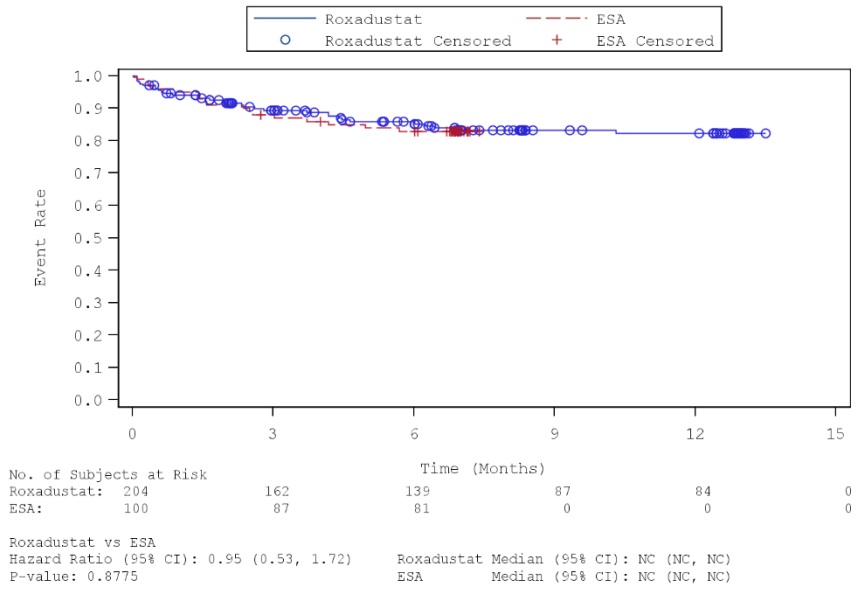


Abbildung Anhang 4G-1259: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

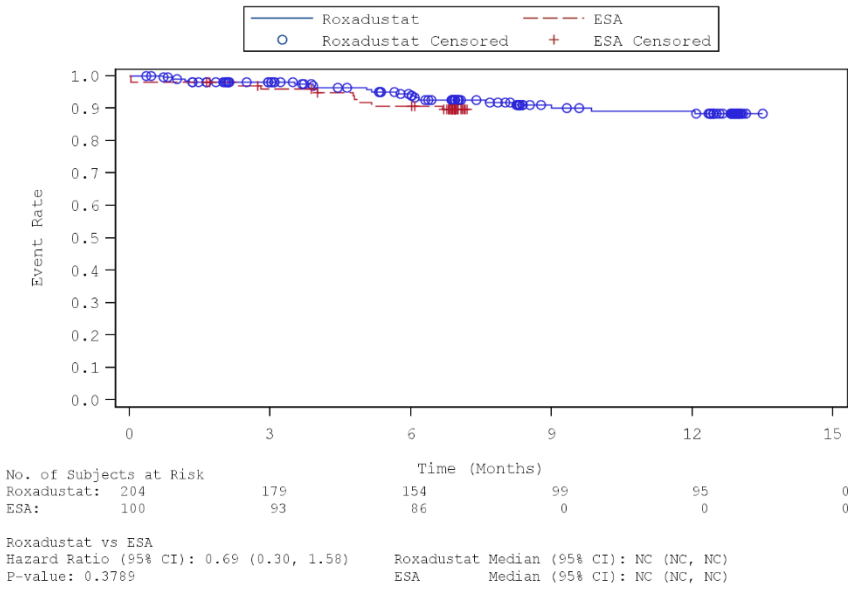


Abbildung Anhang 4G-1260: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

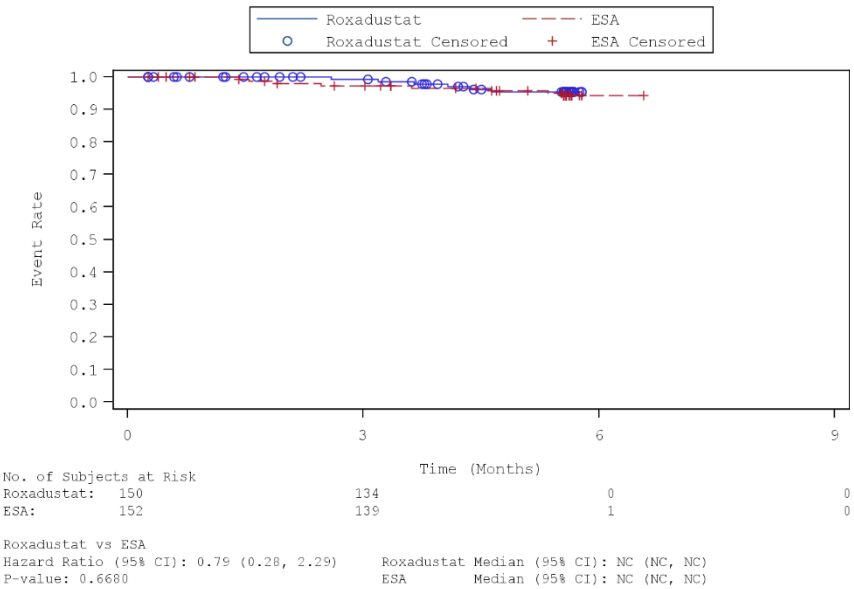


Abbildung Anhang 4G-1261: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

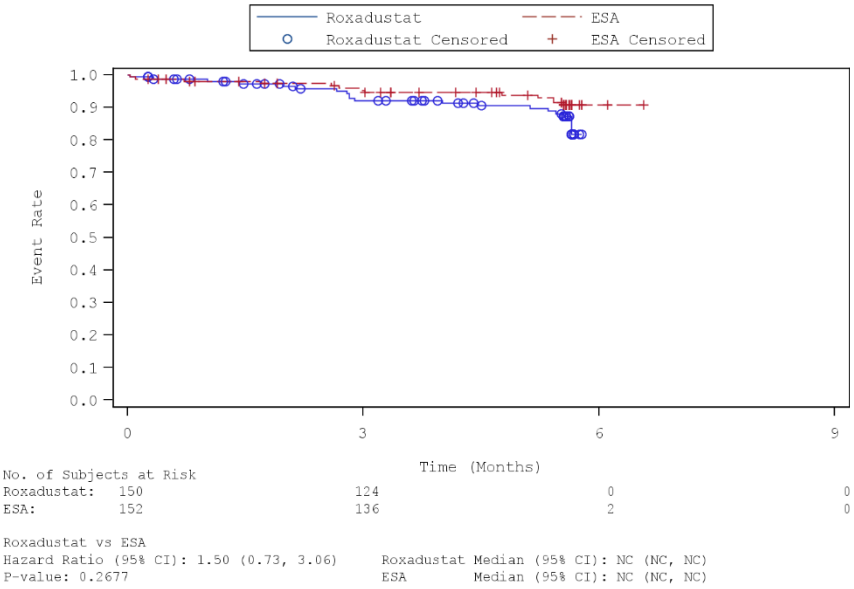


Abbildung Anhang 4G-1262: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

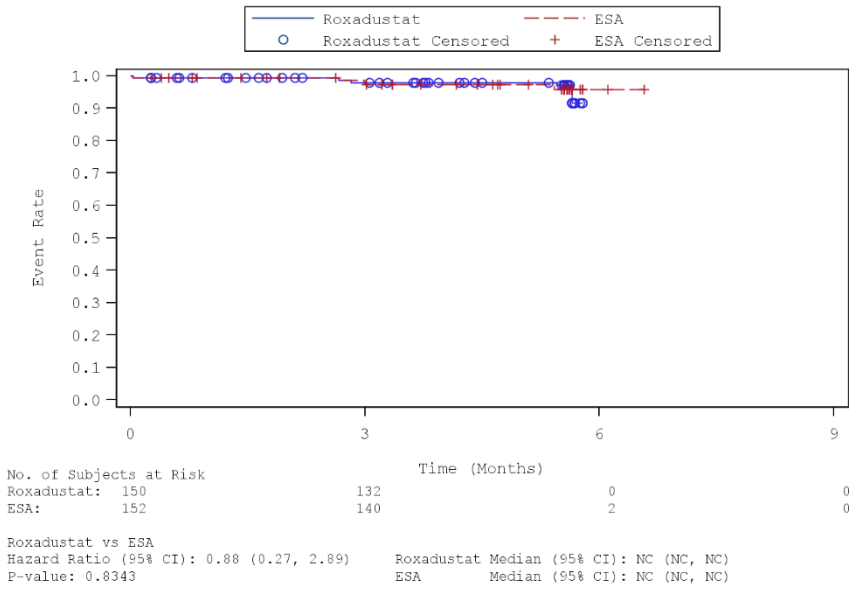


Abbildung Anhang 4G-1263: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Netzhautblutung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

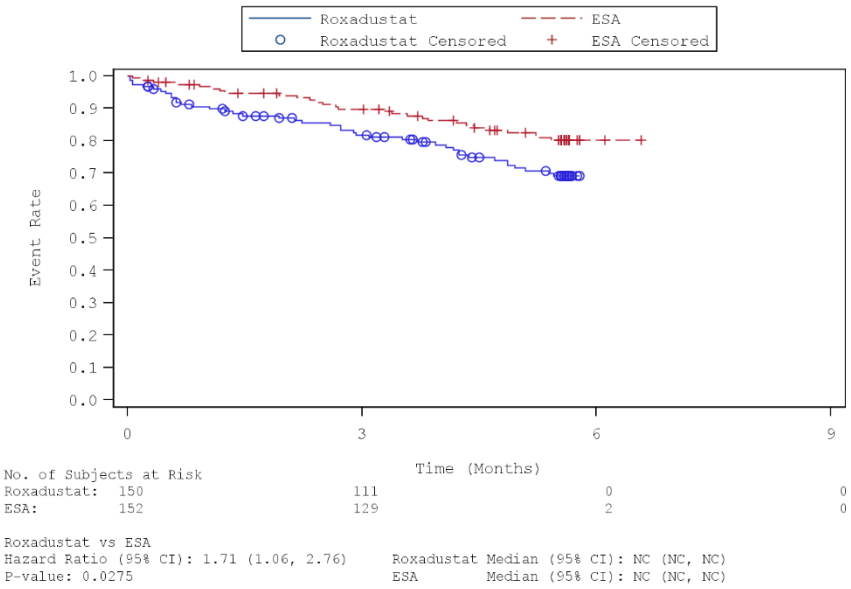


Abbildung Anhang 4G-1264: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

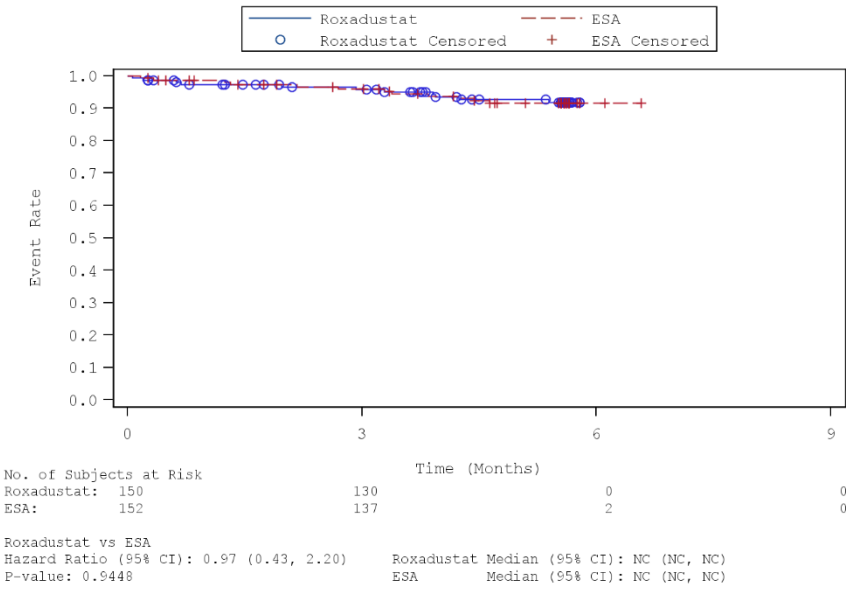


Abbildung Anhang 4G-1265: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

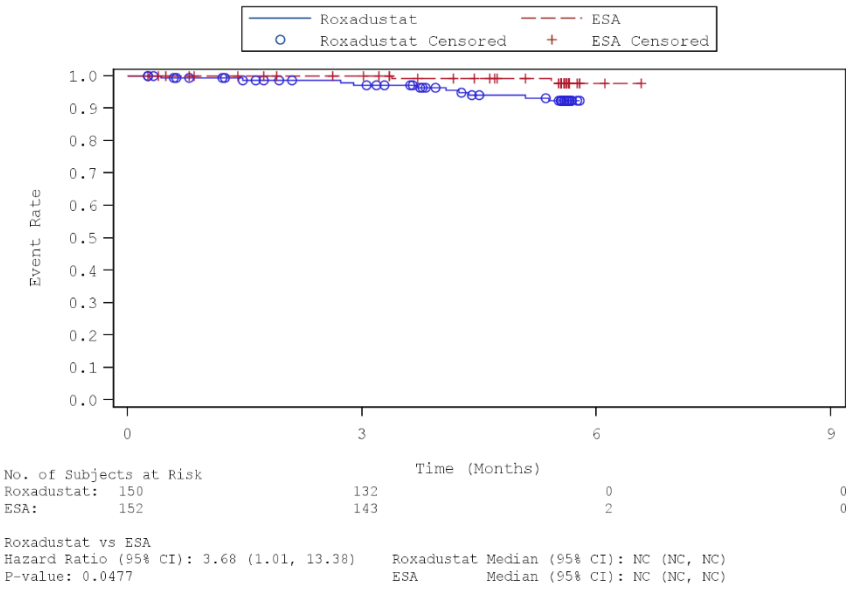


Abbildung Anhang 4G-1266: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

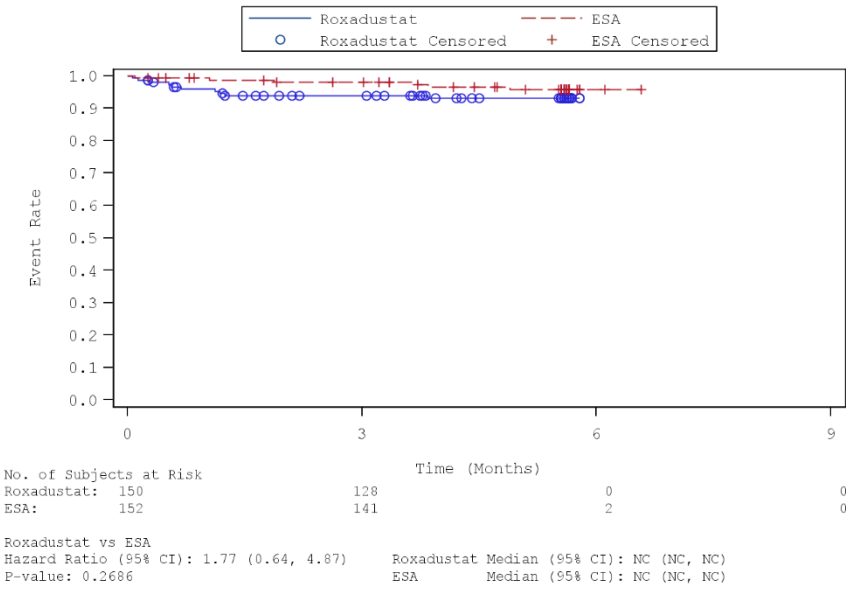


Abbildung Anhang 4G-1267: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

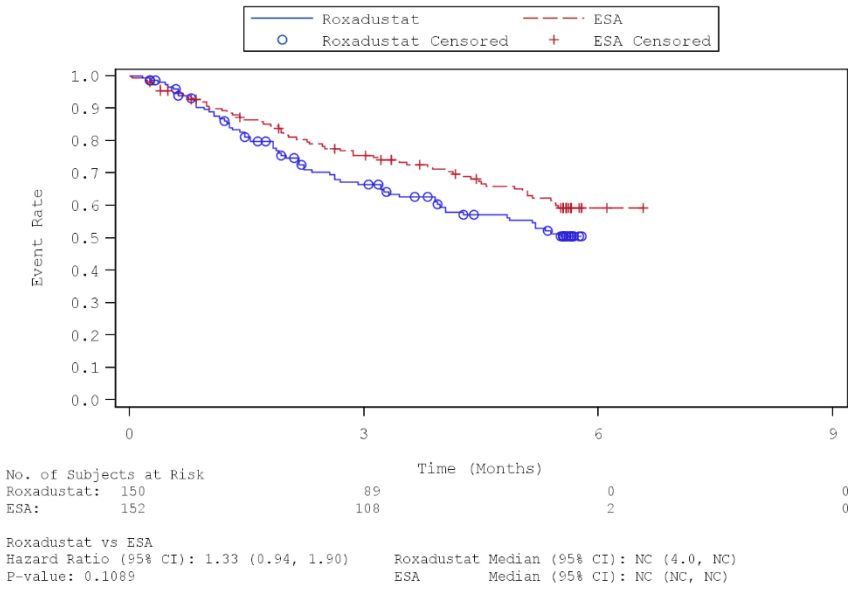


Abbildung Anhang 4G-1268: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

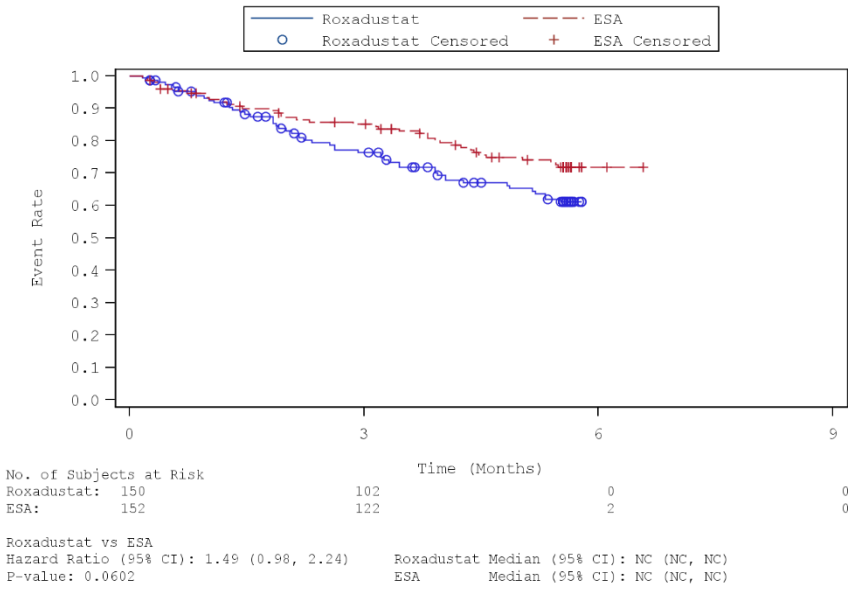


Abbildung Anhang 4G-1269: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

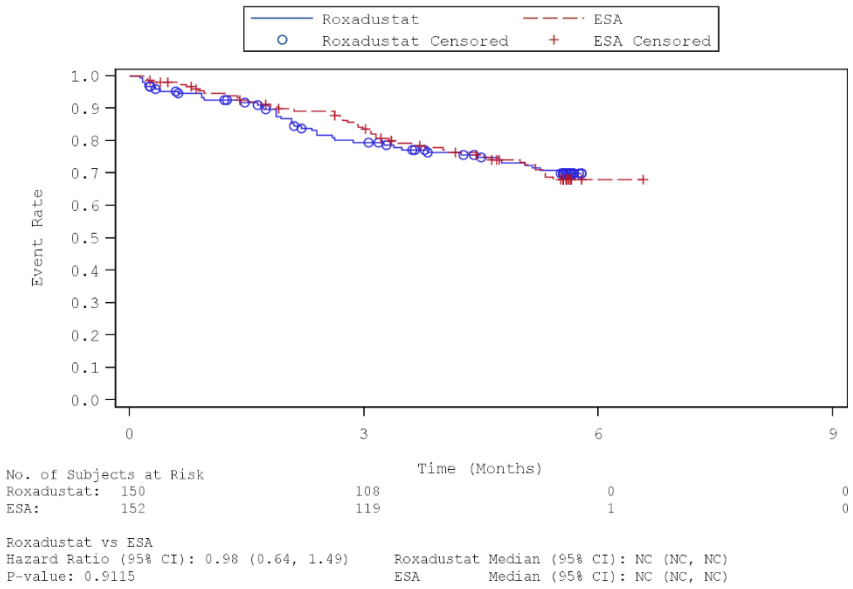


Abbildung Anhang 4G-1270: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

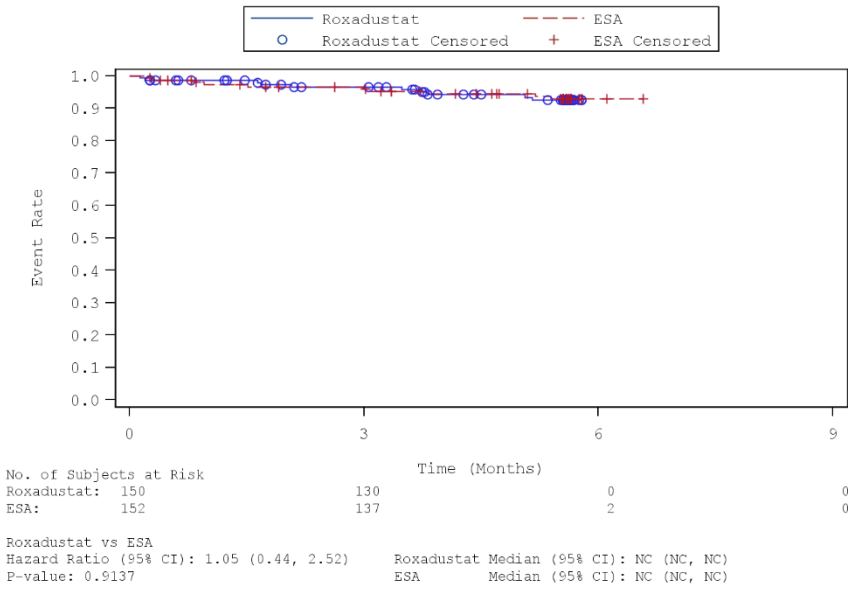


Abbildung Anhang 4G-1271: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Kontusion“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

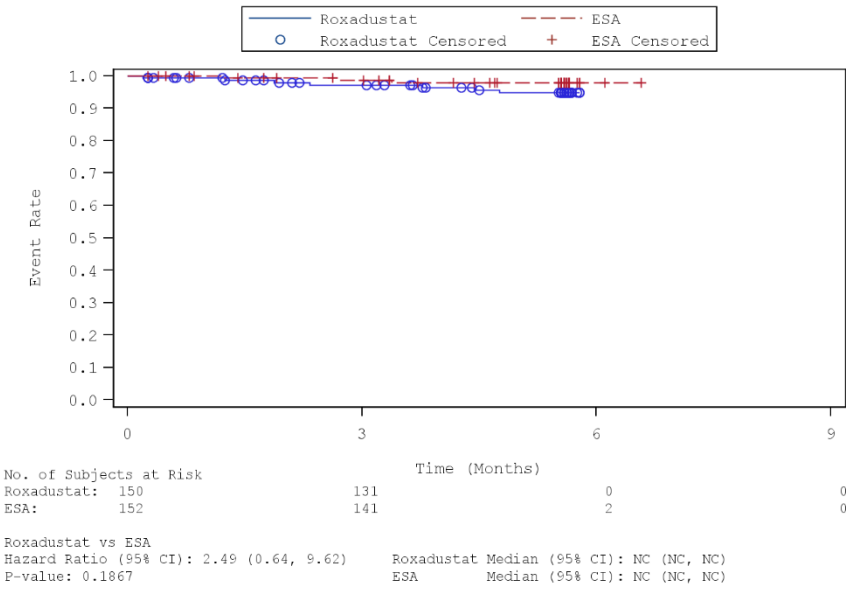


Abbildung Anhang 4G-1272: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Shuntokklusion“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

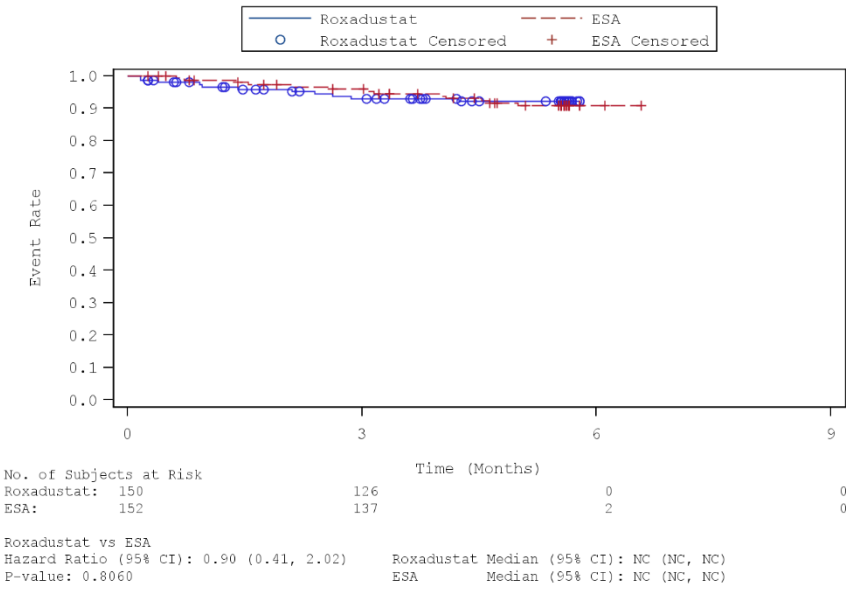


Abbildung Anhang 4G-1273: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Shuntstenose“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

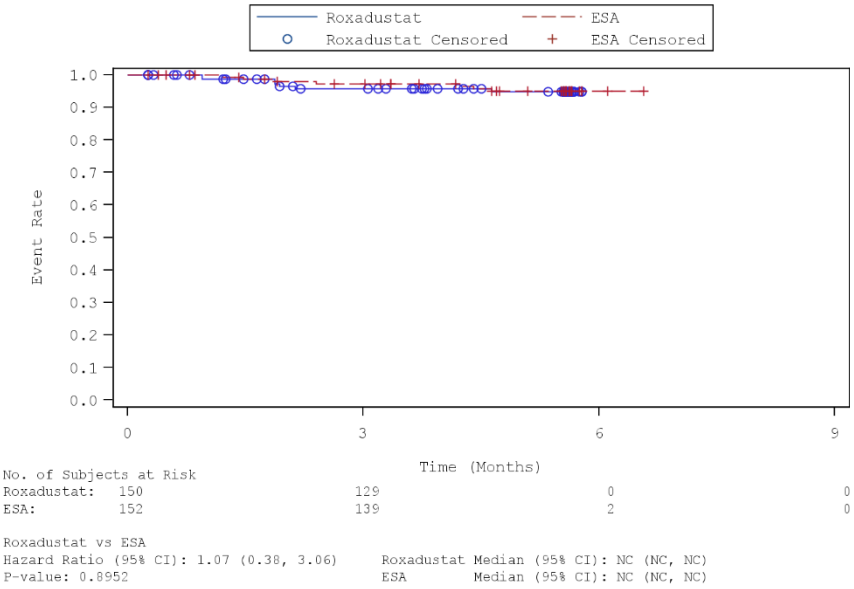


Abbildung Anhang 4G-1274: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

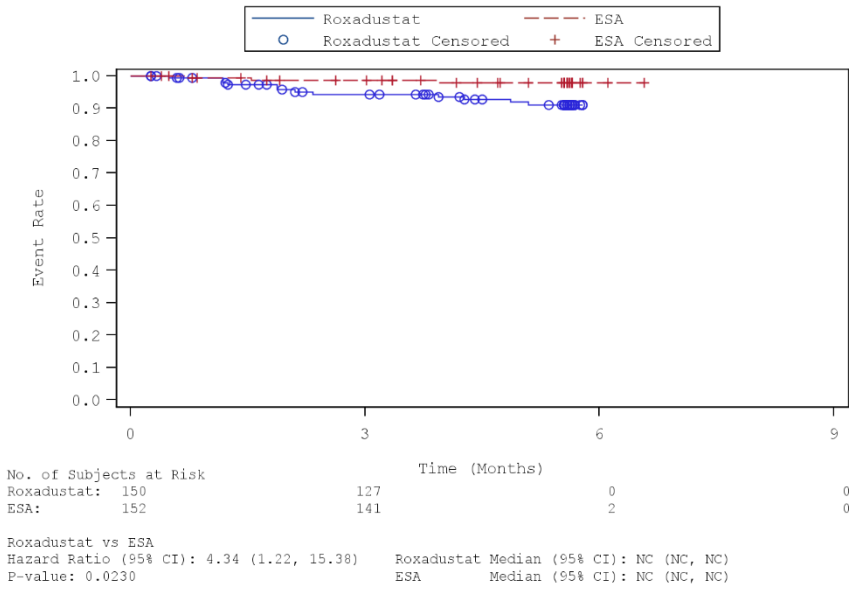


Abbildung Anhang 4G-1275: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

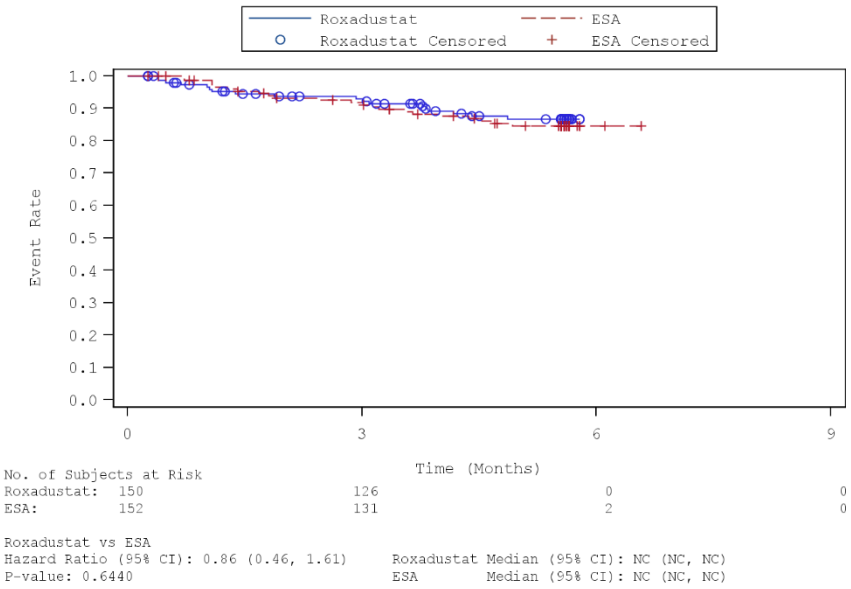


Abbildung Anhang 4G-1276: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

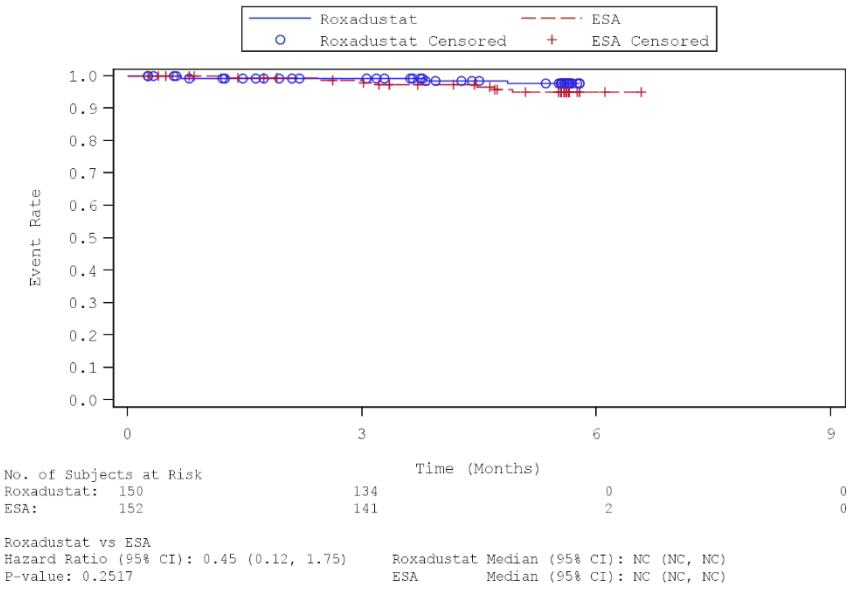


Abbildung Anhang 4G-1277: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Rückenschmerzen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

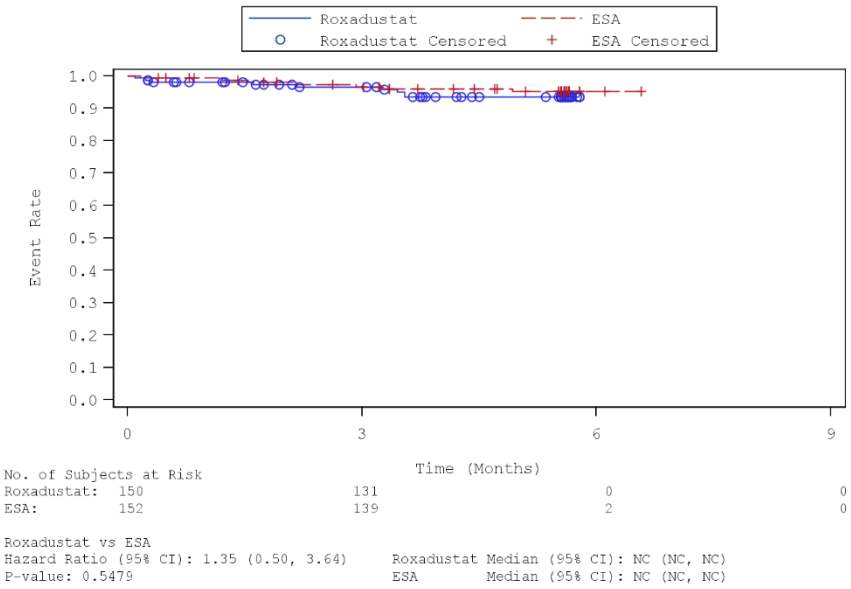


Abbildung Anhang 4G-1278: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

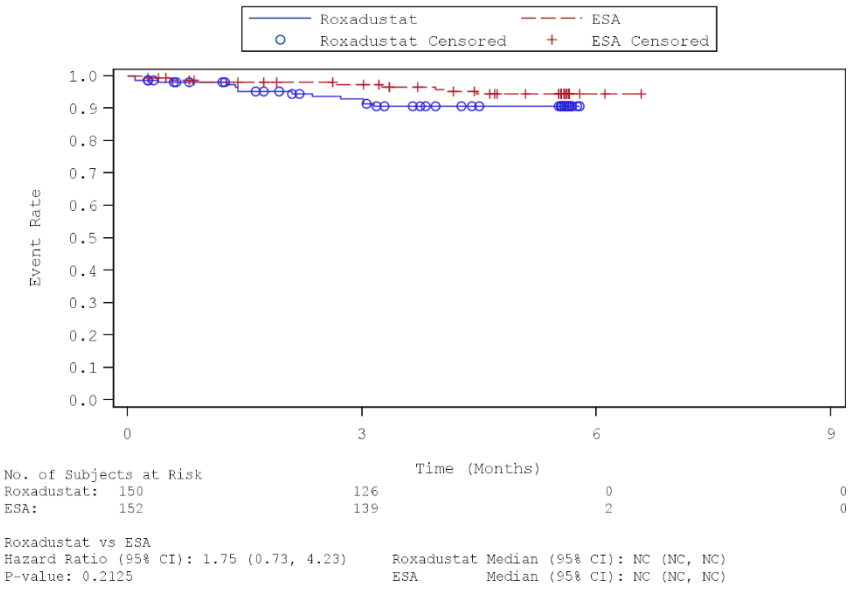


Abbildung Anhang 4G-1279: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

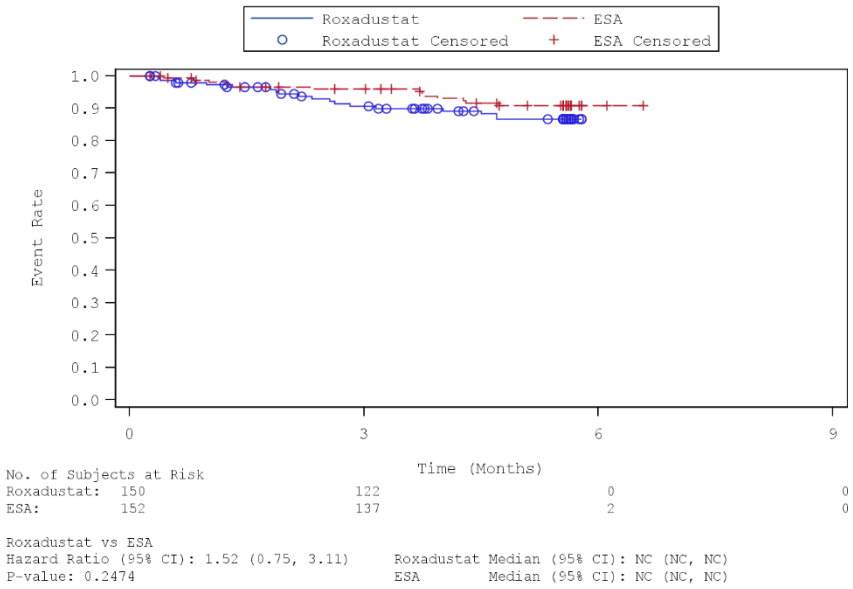


Abbildung Anhang 4G-1280: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

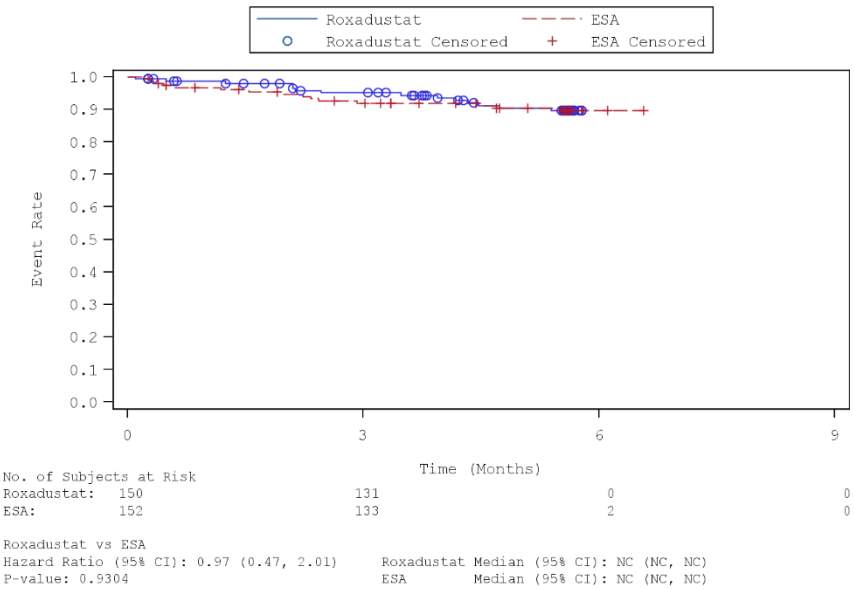


Abbildung Anhang 4G-1281: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

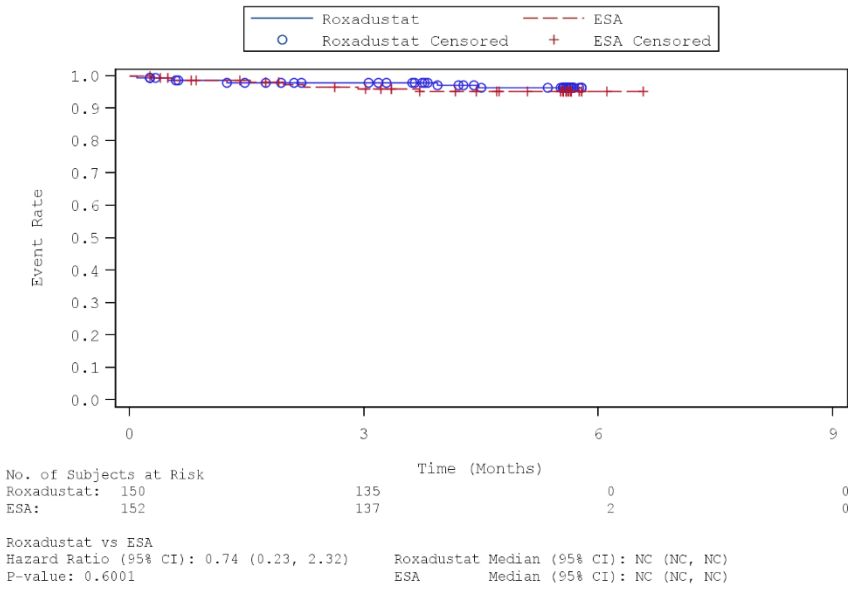


Abbildung Anhang 4G-1282: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypertonie“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

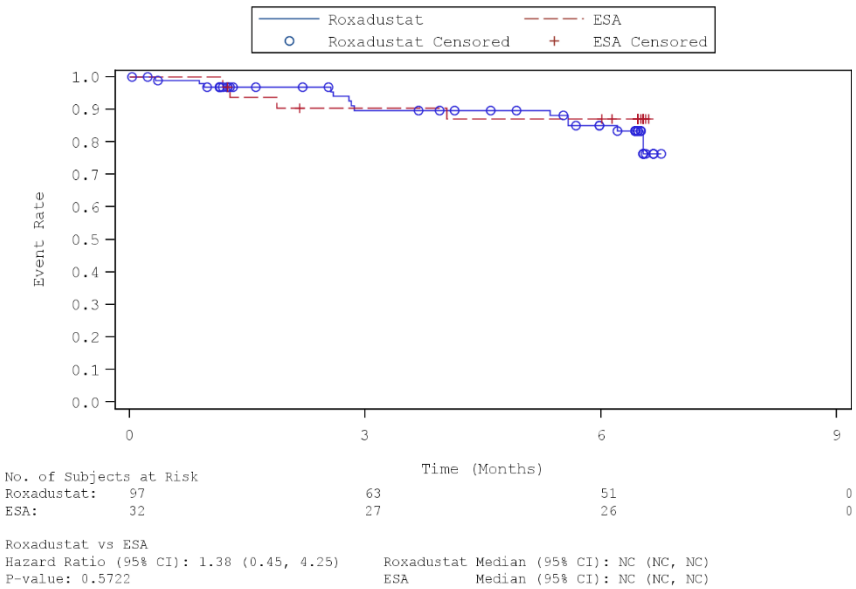


Abbildung Anhang 4G-1283: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Augenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

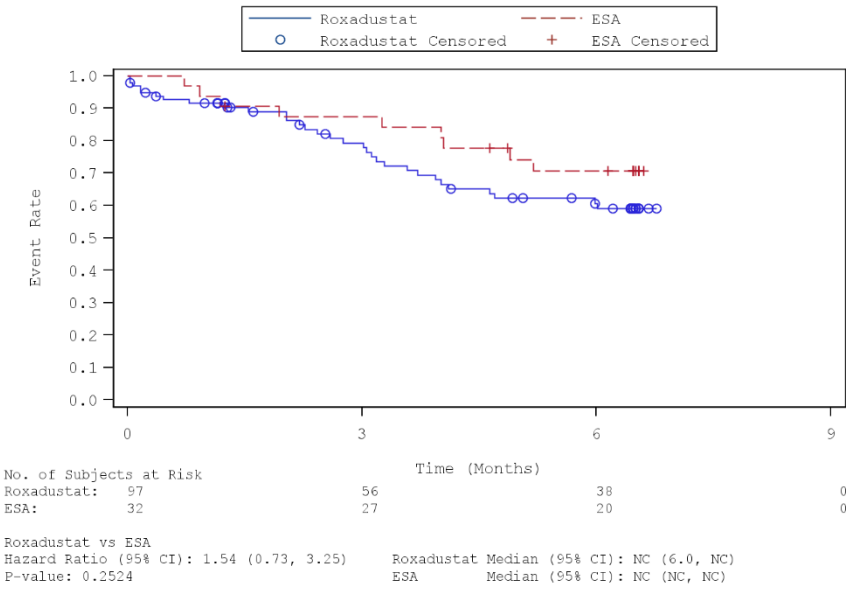


Abbildung Anhang 4G-1284: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

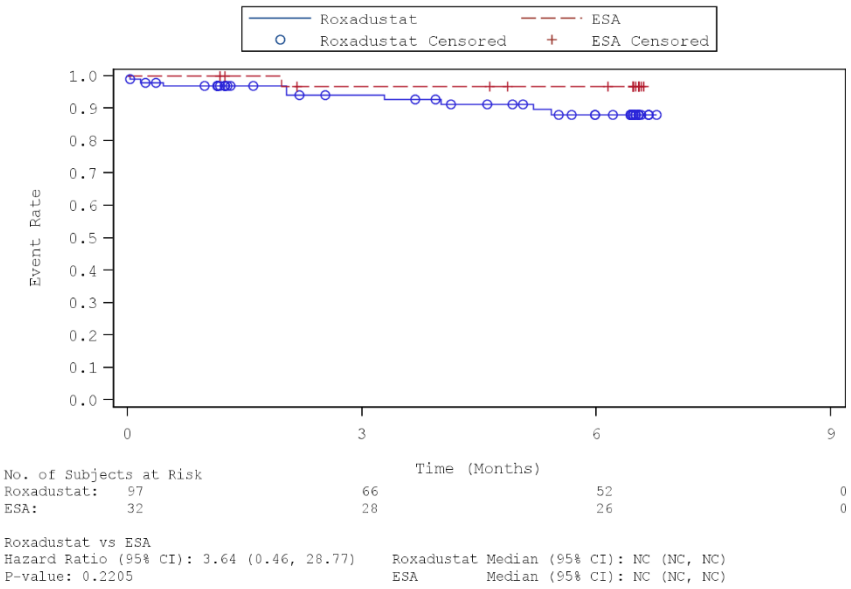


Abbildung Anhang 4G-1285: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

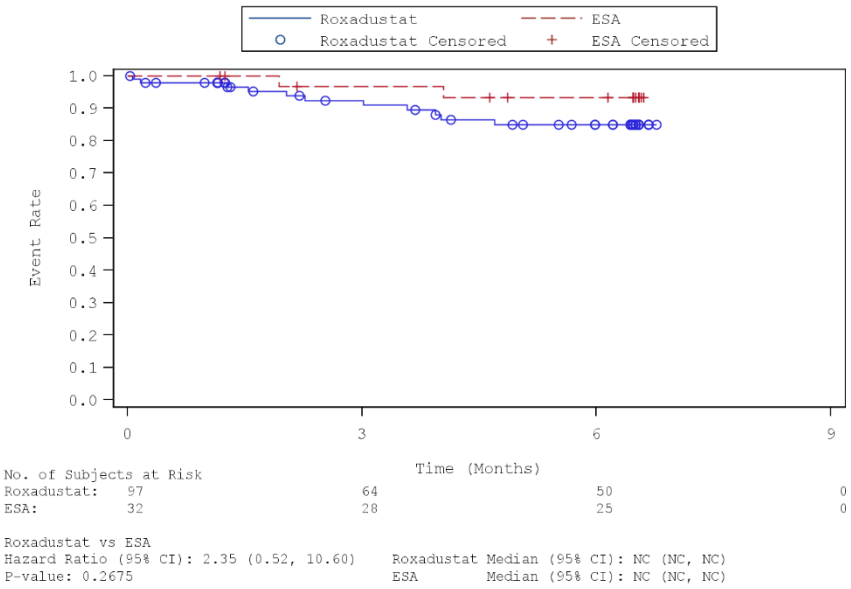


Abbildung Anhang 4G-1286: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

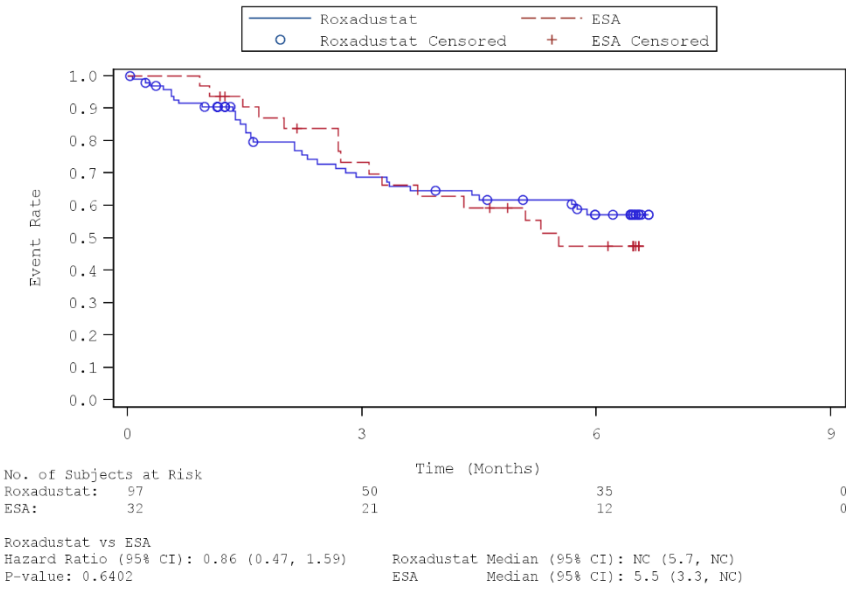


Abbildung Anhang 4G-1287: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

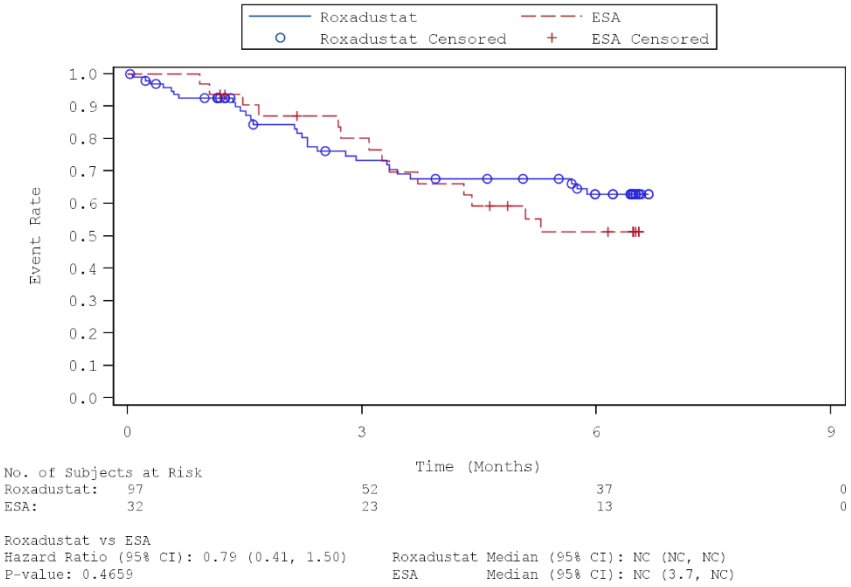


Abbildung Anhang 4G-1288: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

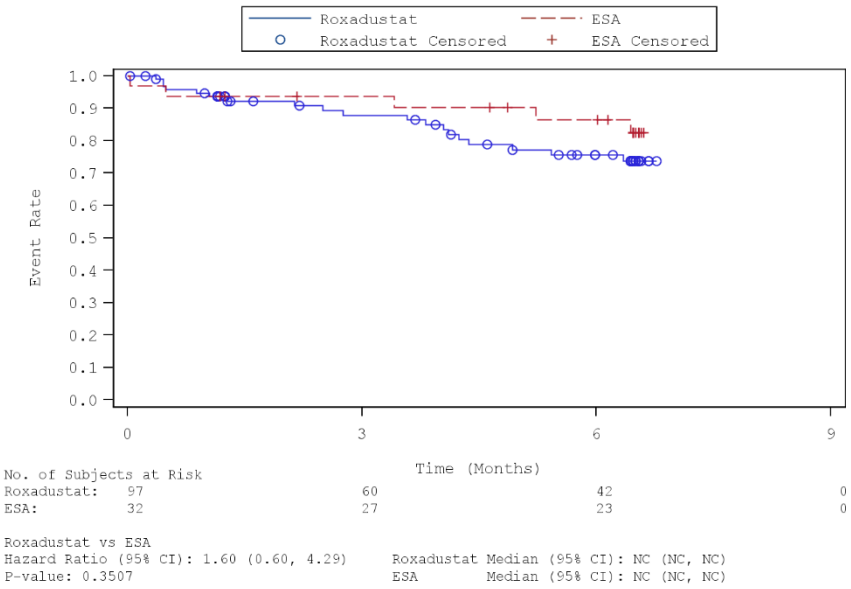


Abbildung Anhang 4G-1289: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

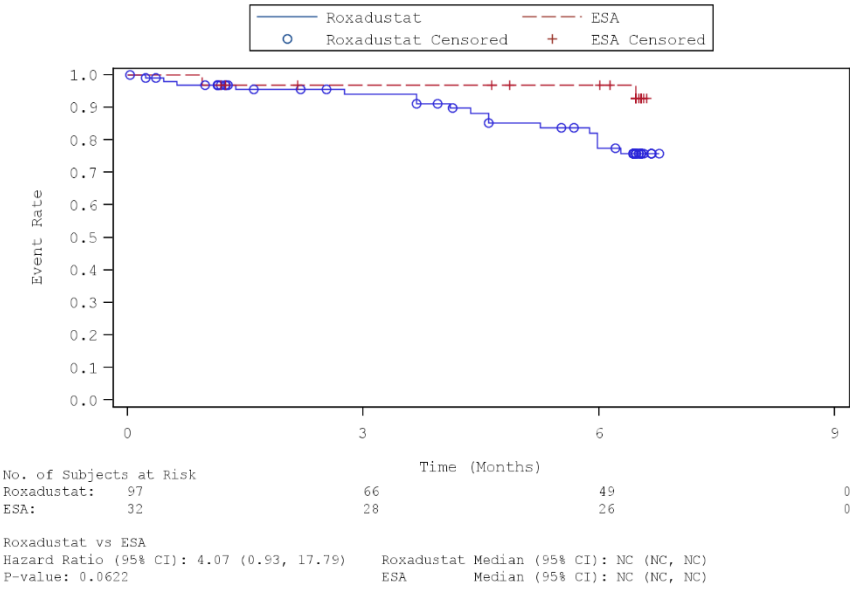


Abbildung Anhang 4G-1290: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

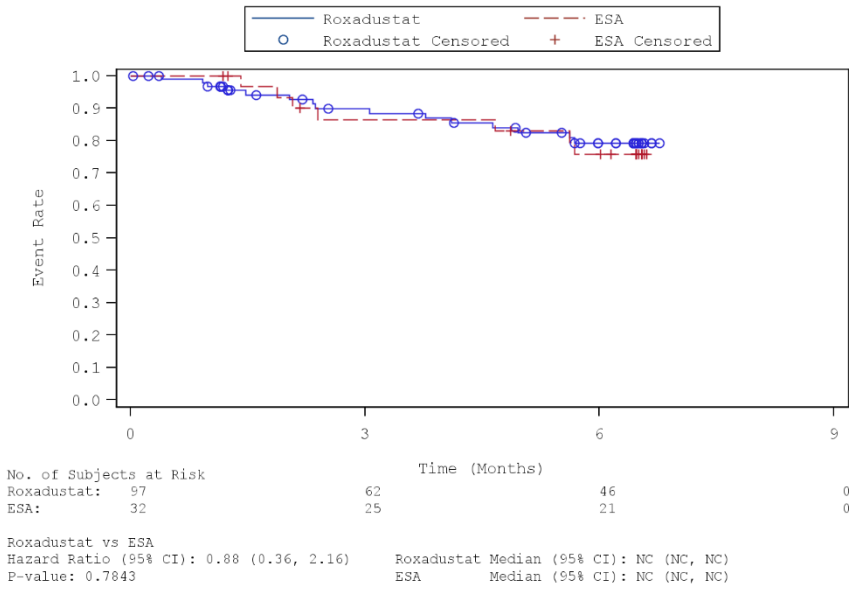


Abbildung Anhang 4G-1291: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

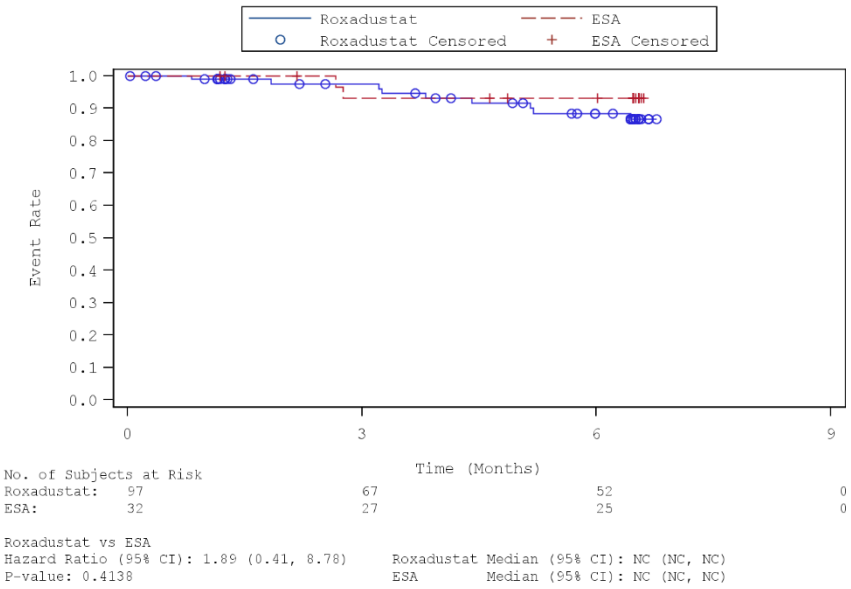


Abbildung Anhang 4G-1292: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

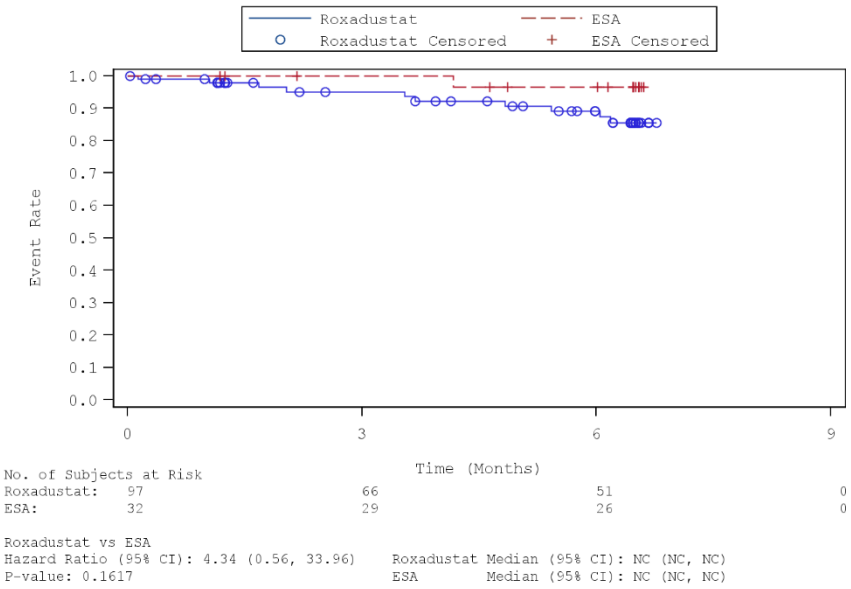


Abbildung Anhang 4G-1293: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

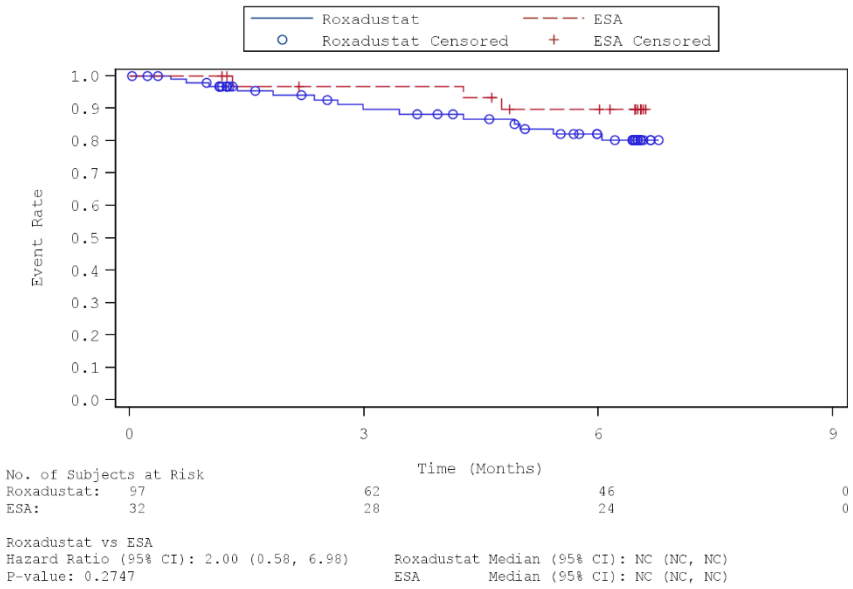


Abbildung Anhang 4G-1294: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UE (SOC/PT, ≥ 10 % in mind. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.9.2 „UESI“

Zeit bis zum UESI

Tabelle Anhang 4G-165: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	323	51 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	39 (13,3)	n. e. [26,1; n. e.]	1,23 [0,81; 1,86] p = 0,340
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	323	10 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [26,1; n. e.]	0,70 [0,31; 1,60] p = 0,397
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,51; 2,24] p = 0,869
Akute Pankreatitis	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,19; 4,55] p = 0,917
Rhabdomyolyse/ Myopathie	323	1 (0,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	293	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen	323	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	6 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,23; 2,47] p = 0,640
Bösartige Tumore	323	13 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,48; 2,41] p = 0,848
Hämatologische bösartige Tumore	323	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	2 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,04; 5,03] p = 0,521
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	323	12 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,51; 2,89] p = 0,654
Lungenembolie	323	2 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	3 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Tiefe Venenthrombose	323	6 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-166: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	323	37 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,80; 2,25] p = 0,259
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,52; 4,64] p = 0,430
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	9 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,43; 2,53] p = 0,920
Akute Pankreatitis	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [0,23; 21,29] p = 0,494
Rhabdomyolyse/ Myopathie	323	1 (0,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	293	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen	323	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	4 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,14; 2,82] p = 0,547

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Bösartige Tumore	323	9 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	7 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,40; 2,91] p = 0,878
Hämatologische bösartige Tumore	323	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	2 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,04; 4,36] p = 0,446
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	323	8 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	5 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,44; 4,16] p = 0,590
Lungenembolie[c]	323	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	2 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Tiefe Venenthrombose[c]	323	3 (0,9)	n. d. [n. d.; n. d.]	293	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Diese UESI ist definiert über PT. Häufigkeit des Auftretens in beiden Studienarmen ≤ 1 %, aus diesem Grund liegen keine Ereigniszeitanalysen und Kaplan-Meier Plots vor.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-167: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	131	13 (9,9)	n. e. [5,7; n. e.]	131	8 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,74; 4,32] p = 0,196
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	131	2 (1,5)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

Studie 1517-CL-0310 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	131	1 (0,8)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Akute Pankreatitis	131	1 (0,8)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Rhabdomyolyse/ Myopathie[c]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkrankungen	131	8 (6,1)	n. e. [5,7; n. e.]	131	7 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,44; 3,38] p = 0,697
Bösartige Tumore	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,07; 17,21] p = 0,959
Hämatologische bösartige Tumore[c]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	1 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,07; 17,21] p = 0,959
Lungenembolie[d]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Tiefe Venenthrombose[d]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	131	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Diese UESI („SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.
d: Diese UESI (PT, „Non-SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-168: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	522	64 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	49 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,95; 2,00] p = 0,090
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	522	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	8 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,45; 3,00] p = 0,766
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	522	22 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	19 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,65; 2,23] p = 0,545
Akute Pankreatitis	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,78 [0,52; 6,09] p = 0,356
Rhabdomyolyse/ Myopathie	522	1 (0,2)	n. d. [n. d.; n. d.]	517	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen	522	17 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	9 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,86; 4,34] p = 0,109
Bösartige Tumore	522	7 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,40; 3,55] p = 0,750
Hämatologische bösartige Tumore	522	1 (0,2)	n. d. [n. d.; n. d.]	517	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	522	6 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	6 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,33; 3,17] p = 0,970
Lungenembolie[c]	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Tiefe Venenthrombose[c]	522	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	4 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl.

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. c: Diese UESI ist definiert über PT. Häufigkeit des Auftretens in beiden Studienarmen ≤ 1 %, aus diesem Grund liegen keine Ereigniszeitanalysen und Kaplan-Meier Plots vor. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-169: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	1.048	150 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	102 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [1,20; 1,99] p < 0,001
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	1.048	38 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	30 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,81; 2,10] p = 0,282
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	1.048	49 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	26 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,21; 3,13] p = 0,006
Akute Pankreatitis	1.048	14 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,59; 2,87] p = 0,513
Rhabdomyolyse/ Myopathie	1.048	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	1 (0,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,12 [0,74; 50,79] p = 0,093
Netzhauterkran-kungen	1.048	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,70; 2,68] p = 0,352
Bösartige Tumore	1.048	34 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	23 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,90; 2,59] p = 0,118

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hämatologische bösartige Tumore	1.048	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,41; 7,17] p = 0,461
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	1.048	30 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	20 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,88; 2,72] p = 0,131
Lungenembolie	1.048	8 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	11 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,30; 1,87] p = 0,540
Tiefe Venenthrombose	1.048	15 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,86 [1,28; 11,62] p = 0,017

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-170: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	370	74 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	70 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,86; 1,66] p = 0,281
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	370	14 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	17 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,46; 1,91] p = 0,867
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	370	36 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	33 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,76; 1,97] p = 0,396

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse Ereignis	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Akute Pankreatitis	370	6 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	5 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,40; 4,26] p = 0,666
Rhabdomyolyse/ Myopathie	370	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,07; 18,84] p = 0,909
Netzhauterkran-kungen	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,13; 1,27] p = 0,122
Bösartige Tumore	370	12 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,64; 3,60] p = 0,347
Hämatologische bösartige Tumore	370	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,07; 19,13] p = 0,901
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	9 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,58; 3,36] p = 0,463
Lungenembolie	370	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	4 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Tiefe Venenthrombose	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	11 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,73; 3,45] p = 0,248

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-171: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Analyse **Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	414	43 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	32 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,92; 2,30] p = 0,108
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	414	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	7 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,38; 3,09] p = 0,879
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	414	9 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,64; 5,72] p = 0,243
Akute Pankreatitis	414	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,04; 3,38] p = 0,366
Rhabdomyolyse/ Myopathie[c]	414	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	420	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen	414	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	2 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,15; 7,59] p = 0,947
Bösartige Tumore	414	16 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,57; 2,32] p = 0,706
Hämatologische bösartige Tumore	414	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	420	1 (0,2)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	414	16 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	14 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,60; 2,51] p = 0,579
Lungenembolie	414	4 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = n. e.
Tiefe Venenthrombose	414	6 (1,4)	n. d. [n. d.; n. d.]	420	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. c: Diese UESI („SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-172: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	204	26 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	8 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,66; 3,32] p = 0,344
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse[c]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	204	25 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	8 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,62; 3,19] p = 0,408
Akute Pankreatitis[c]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Rhabdomyolyse/ Myopathie[c]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen[c]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Bösartige Tumore	204	1 (0,5)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

Studie FGCL-4592-806 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hämatologische bösartige Tumore[c]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	204	1 (0,5)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Lungenembolie[d]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Tiefe Venenthrombose[d]	204	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Diese UESI („SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.
d: Diese UESI (PT, „Non-SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-173: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **Analyse** **Ereignis**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	150	14 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	11 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,62; 3,03] p = 0,429
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse[c]	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

Studie 1517-CL-0307 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome[c]	150	3 (2,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Akute Pankreatitis[c]	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Rhabdomyolyse/ Myopathie[c]	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkrankungen	150	9 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,51; 3,69] p = 0,528
Bösartige Tumore	150	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,03; 2,39] p = 0,237
Hämatologische bösartige Tumore[c]	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-hämatologische bösartige Tumore	150	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,03; 2,39] p = 0,237
Lungenembolie[d]	150	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Tiefe Venenthrombose	150	2 (1,3)	n. d. [n. d.; n. d.]	152	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Diese UESI („SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.
d: Diese UESI (PT, „Non-SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-174: Ergebnisse für „Zeit bis zum UESI“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Jegliches UESI	97	13 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [0,54; 6,73] p = 0,312
Behandlungs-bezogene Leberer-krankungen - nur schwere Ereignisse	97	1 (1,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome	97	4 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,19; 14,89] p = 0,650
Akute Pankreatitis[c]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Rhabdomyolyse/ Myopathie[c]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Netzhauterkran-kungen	97	10 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	2 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [0,50; 10,41] p = 0,289
Bösartige Tumore[c]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Hämatologische bösartige Tumore[c]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Nicht-häma-tologische bösartige Tumore[c]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Lungenembolie[d]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Tiefe Venenthrombose[d]	97	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	32	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl.

Studie 1517-CL-0304 Analyse Ereignis	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. c: Diese UESI („SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden. d: Diese UESI (PT, „Non-SMQ Defined Events“) konnten in dieser Studie in keinem der Behandlungsarme identifiziert werden. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Jegliches UESI

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 14,3 % (150/1.048) der Patienten ein jegliches UESI, sowie 9,7 % (102/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum Erreichen jeglicher UESI wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,55 (95 %-KI [1,20; 1,99], $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten 4,7 % (49/1.048) der Patienten im Roxadustat-Arm im Vergleich zu 2,5 % (26/1.053) der Patienten im ESA-Arm ein UESI Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome. Die mediane Zeit bis zum UESI Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,95 (95 %-KI [1,21; 3,13], $p = 0,006$) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Tiefe Venenthrombose

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten 1,4 % (15/1.048) der Patienten im Roxadustat-Arm im Vergleich zu 0,4 % (4/1.053) der Patienten im ESA-Arm ein UESI Tiefe Venenthrombose. Die mediane Zeit bis zum UESI Tiefe Venenthrombose wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 3,86 (95 %-KI [1,28; 11,62], $p = 0,017$) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

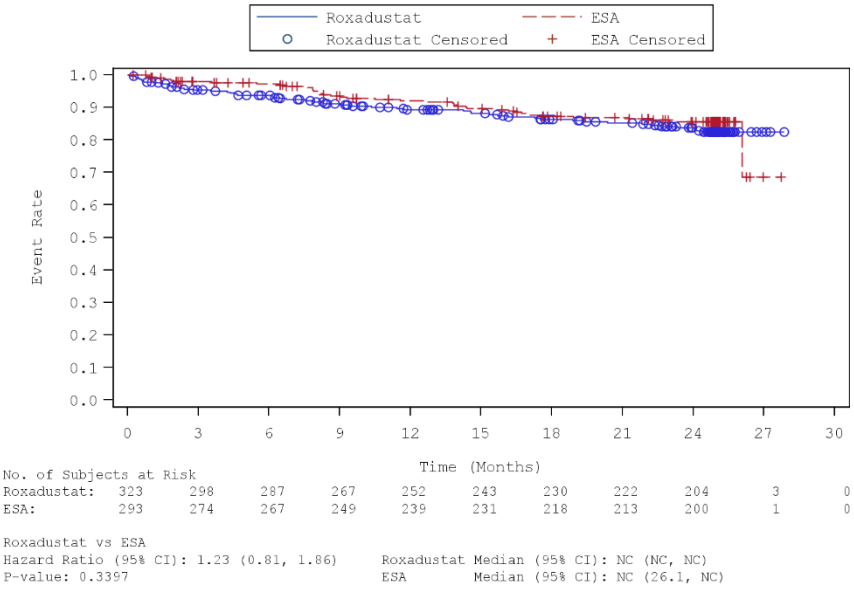


Abbildung Anhang 4G-1295: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

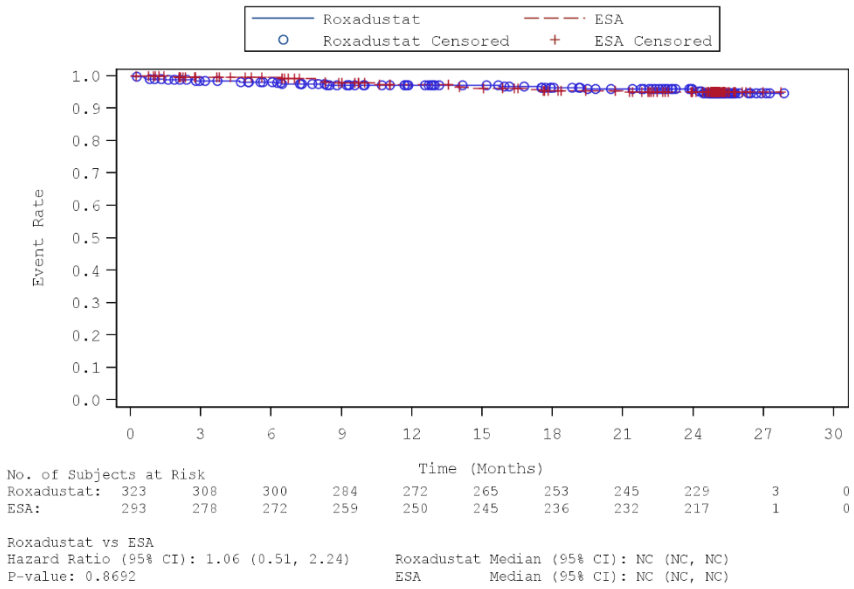


Abbildung Anhang 4G-1296: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

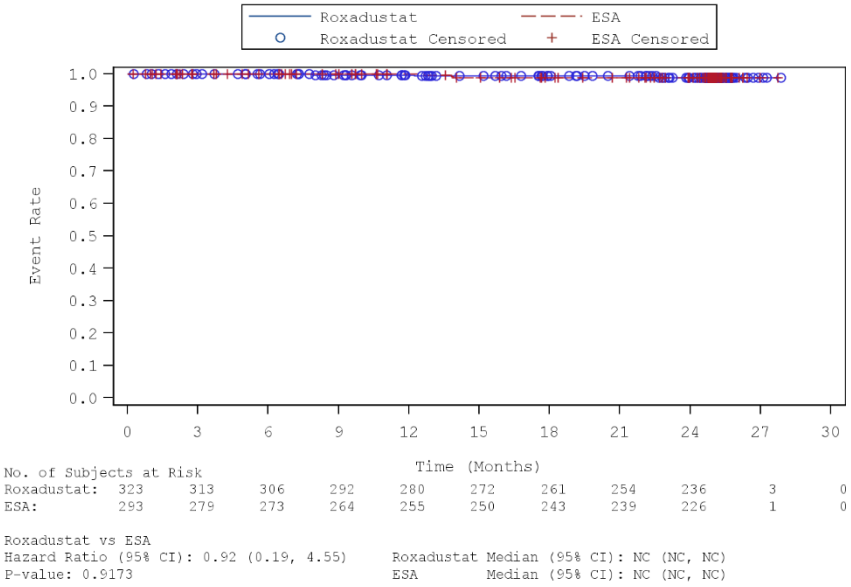


Abbildung Anhang 4G-1297: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

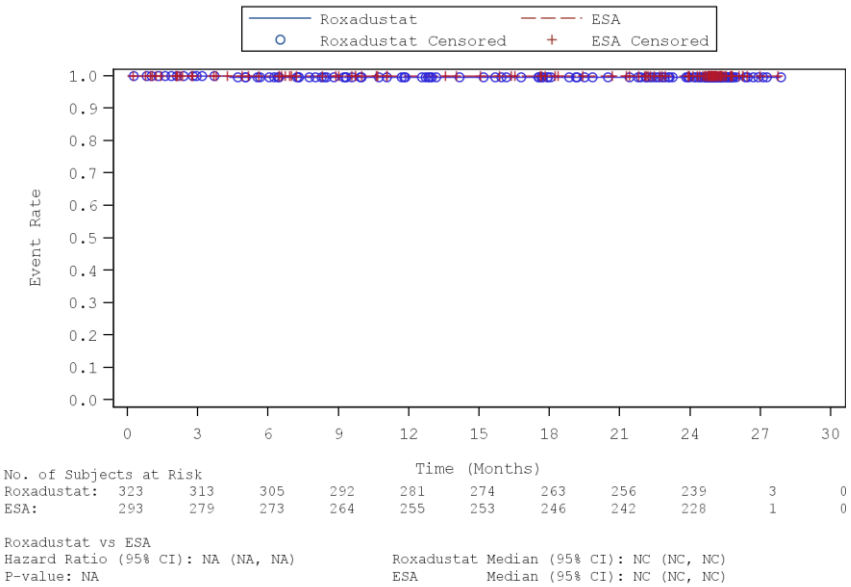


Abbildung Anhang 4G-1298: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

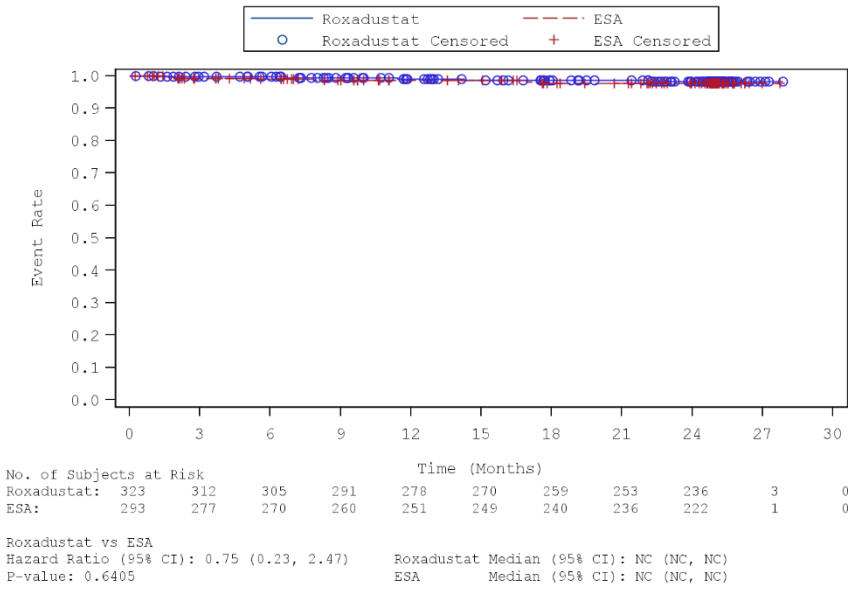


Abbildung Anhang 4G-1299: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

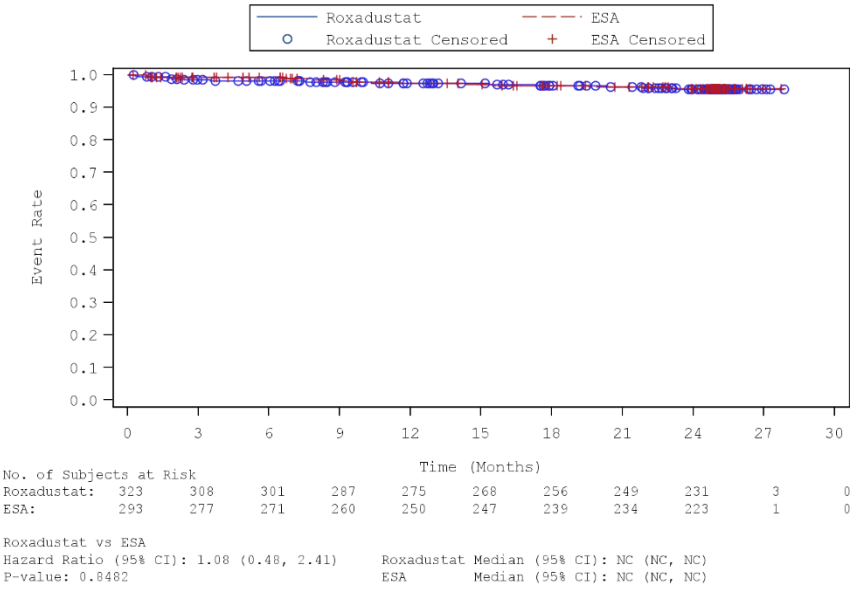


Abbildung Anhang 4G-1300: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

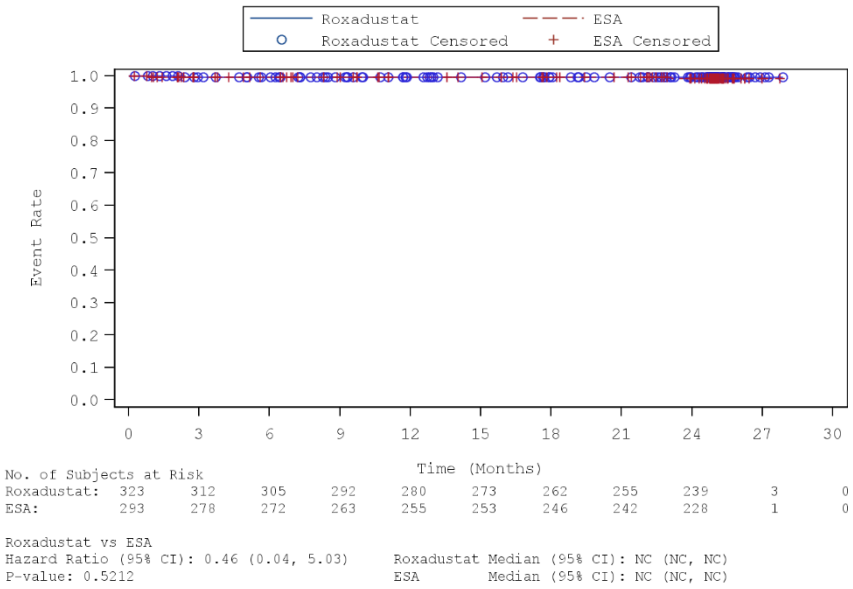


Abbildung Anhang 4G-1301: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

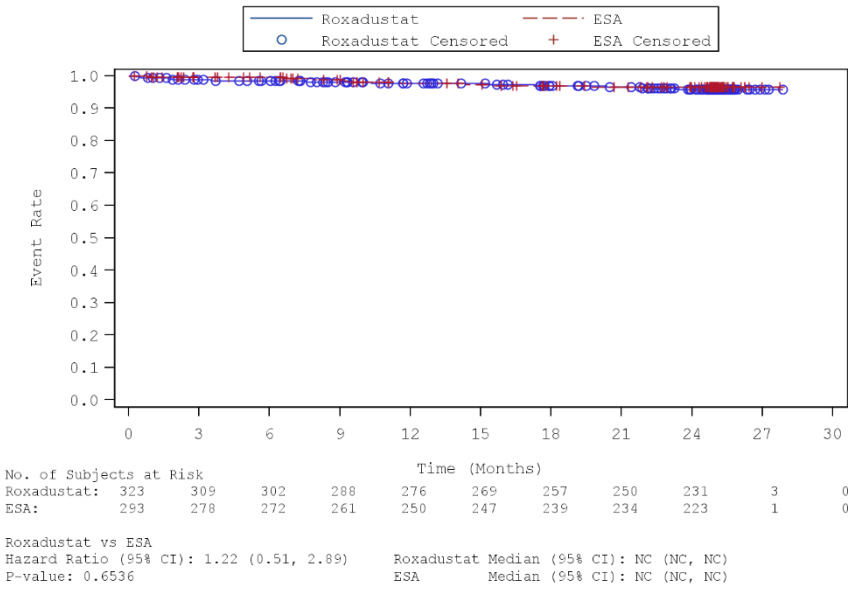


Abbildung Anhang 4G-1302: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

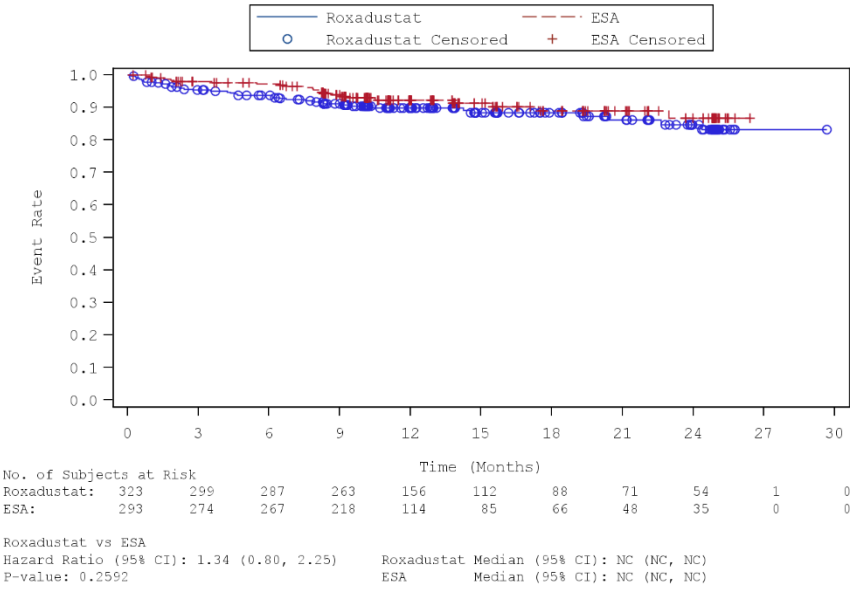


Abbildung Anhang 4G-1303: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

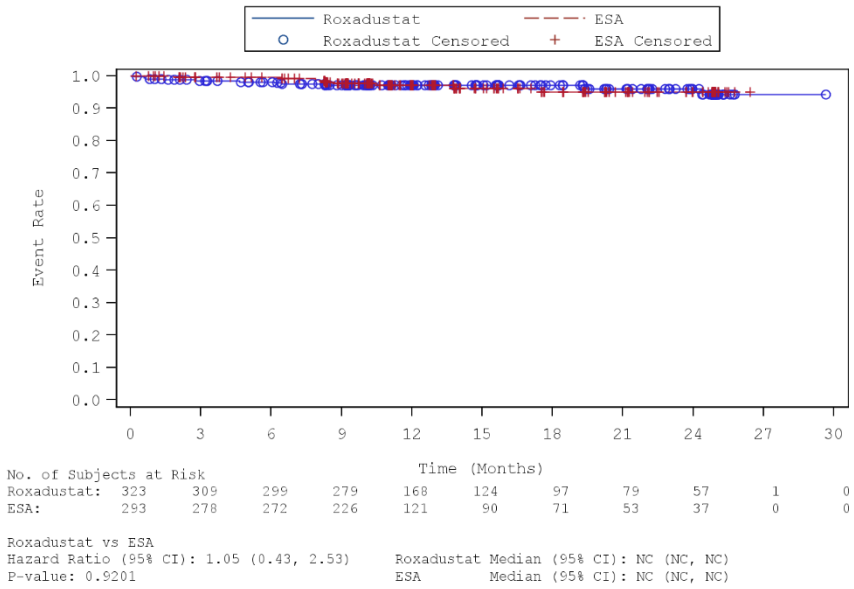


Abbildung Anhang 4G-1304: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

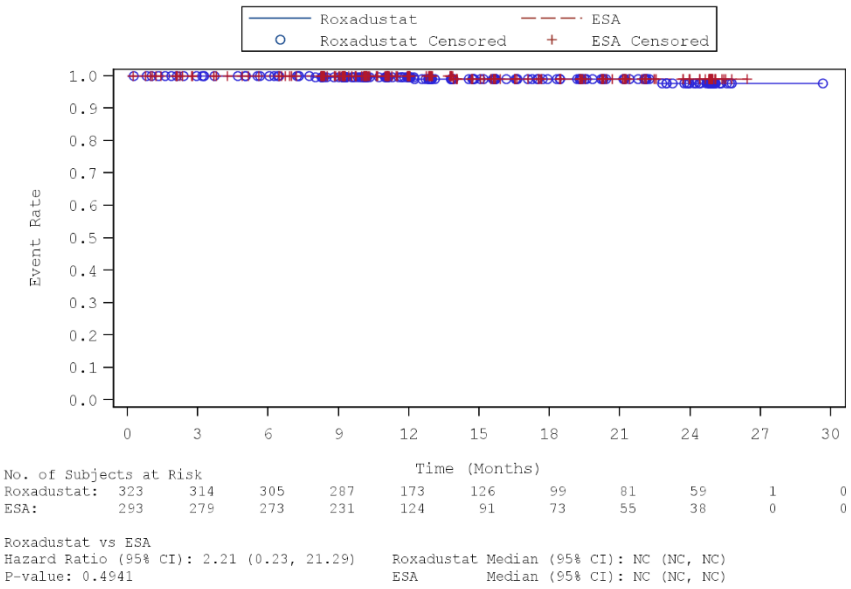


Abbildung Anhang 4G-1305: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

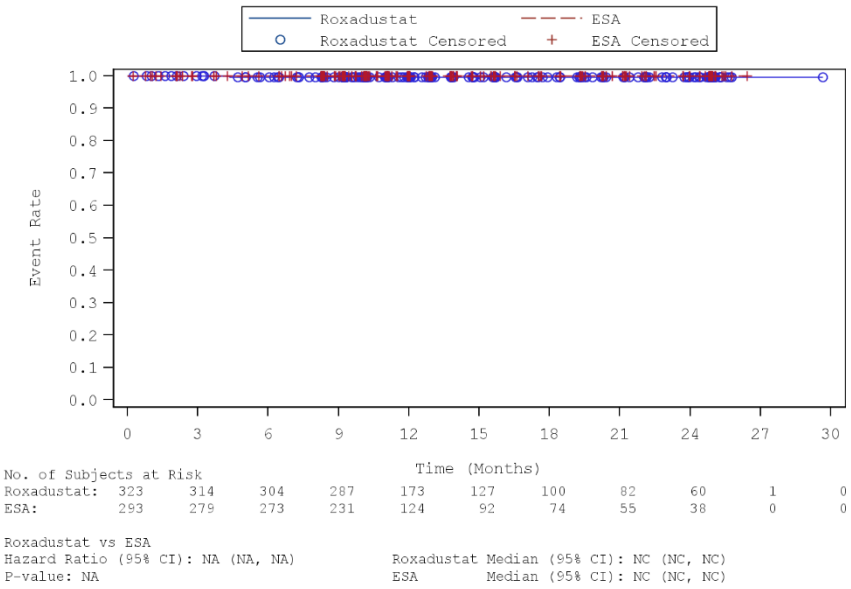


Abbildung Anhang 4G-1306: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

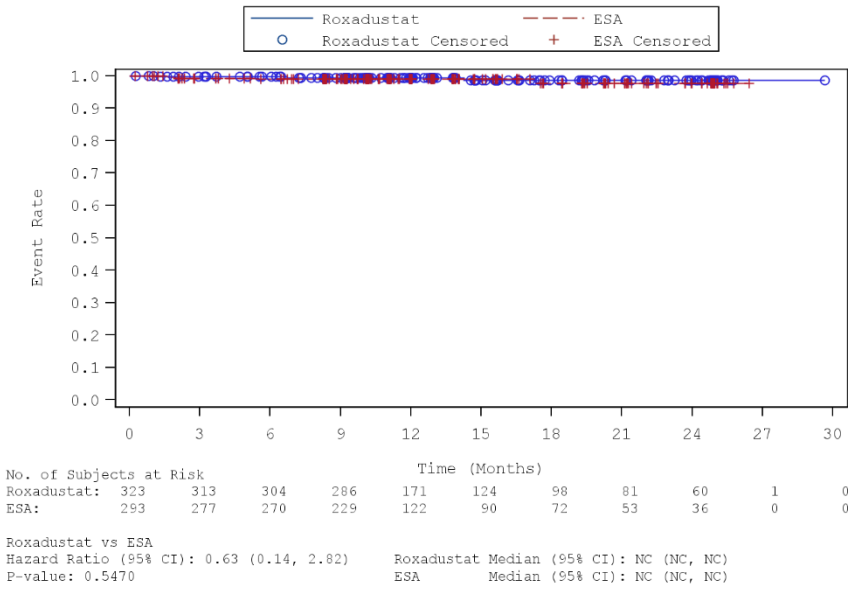


Abbildung Anhang 4G-1307: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

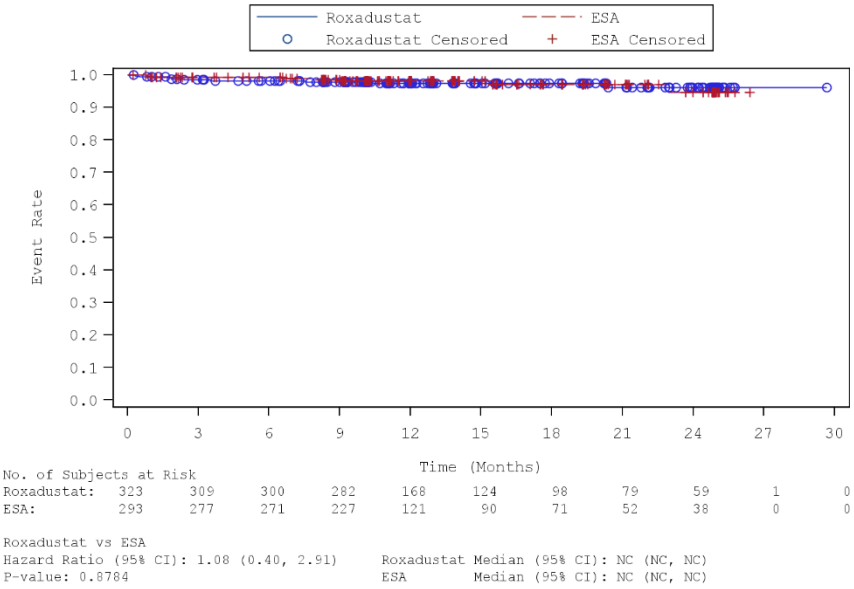


Abbildung Anhang 4G-1308: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

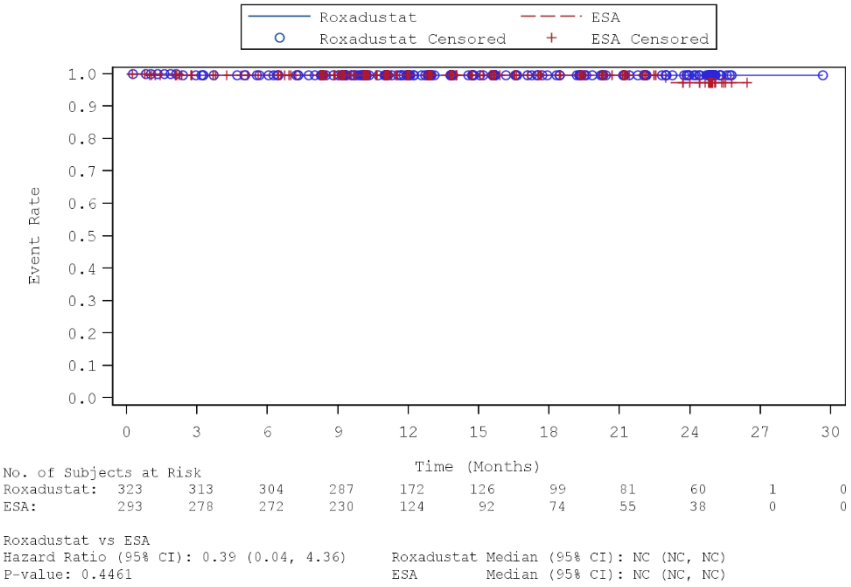


Abbildung Anhang 4G-1309: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

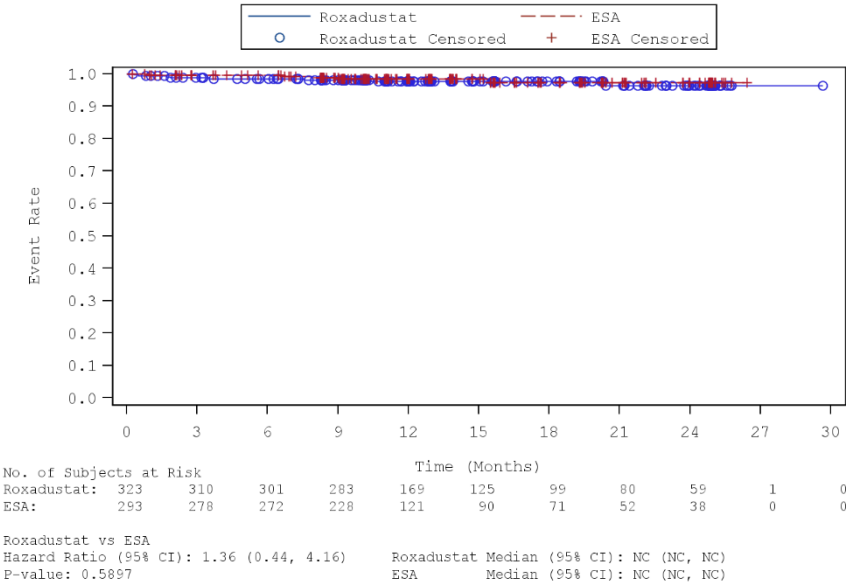


Abbildung Anhang 4G-1310: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

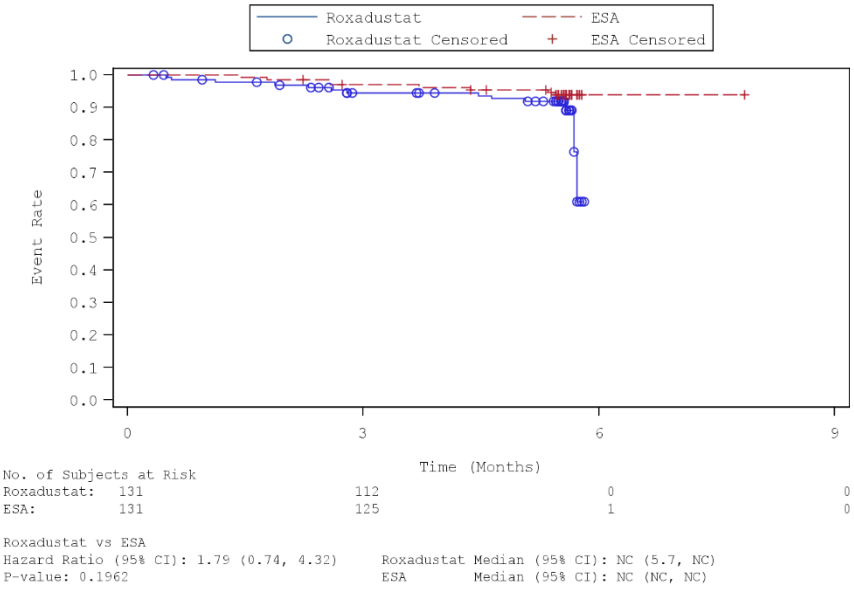


Abbildung Anhang 4G-1311: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

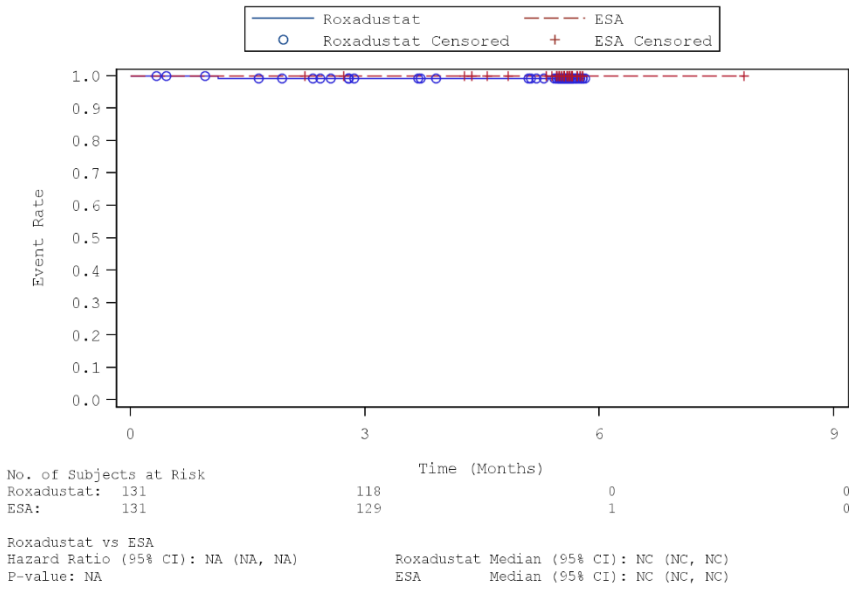


Abbildung Anhang 4G-1312: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

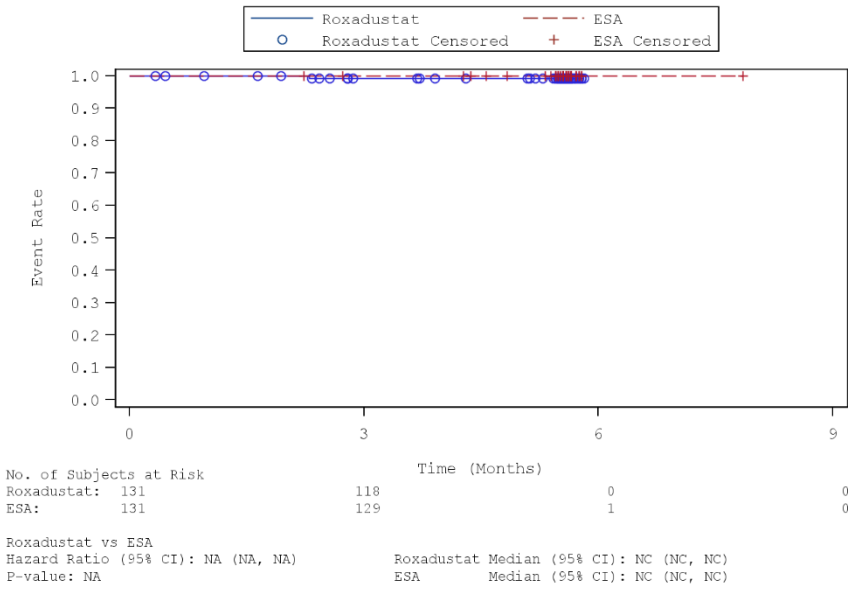


Abbildung Anhang 4G-1313: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

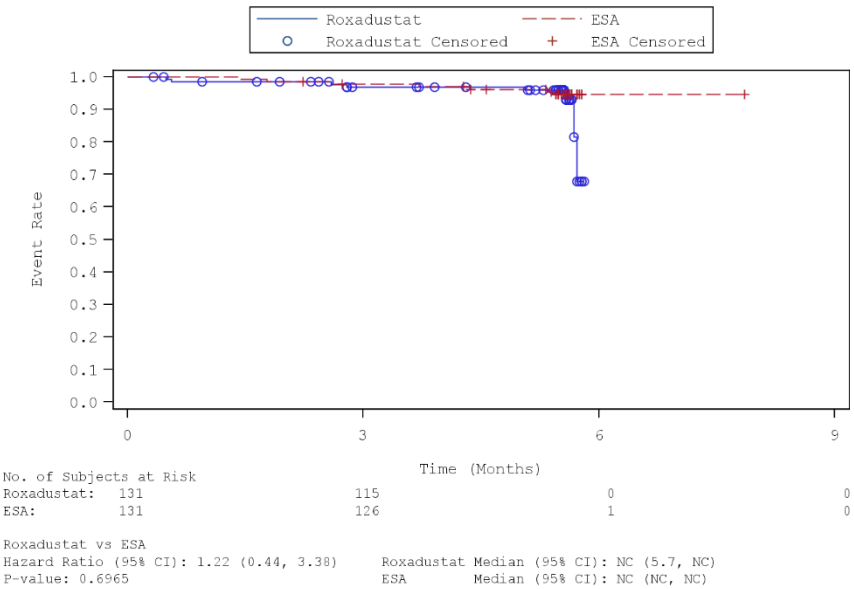


Abbildung Anhang 4G-1314: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

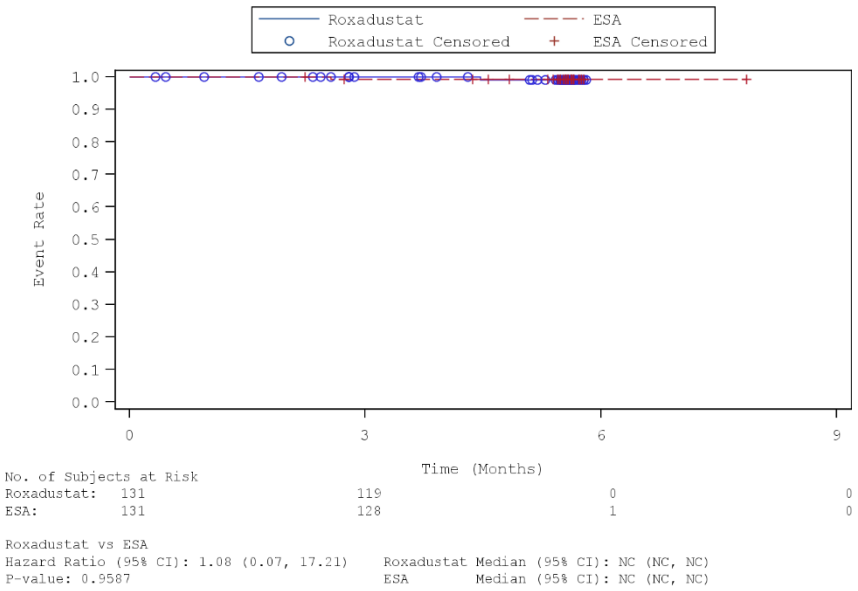


Abbildung Anhang 4G-1315: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

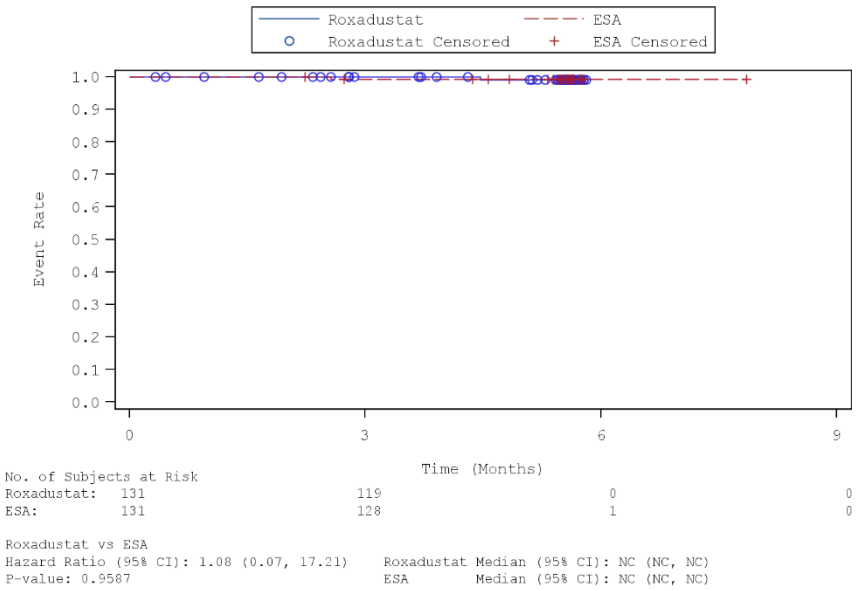


Abbildung Anhang 4G-1316: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

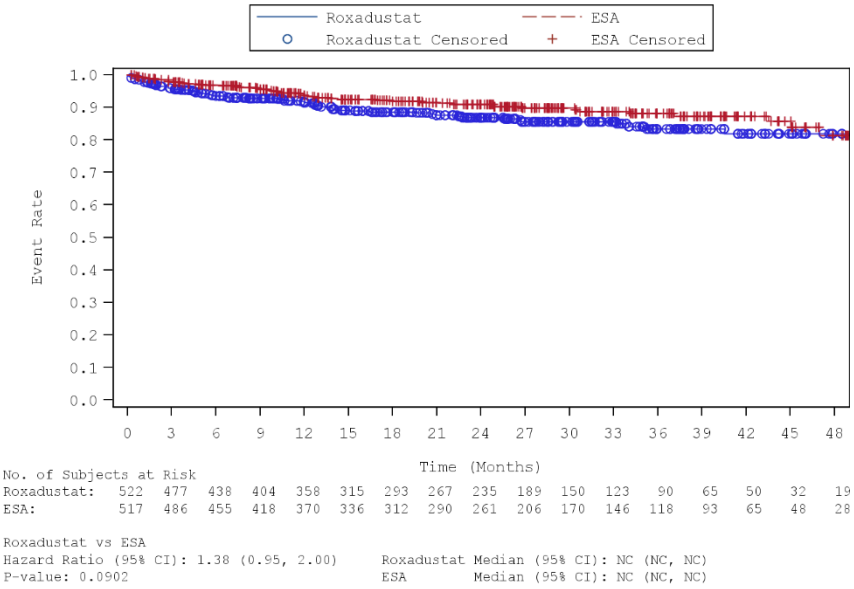


Abbildung Anhang 4G-1317: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

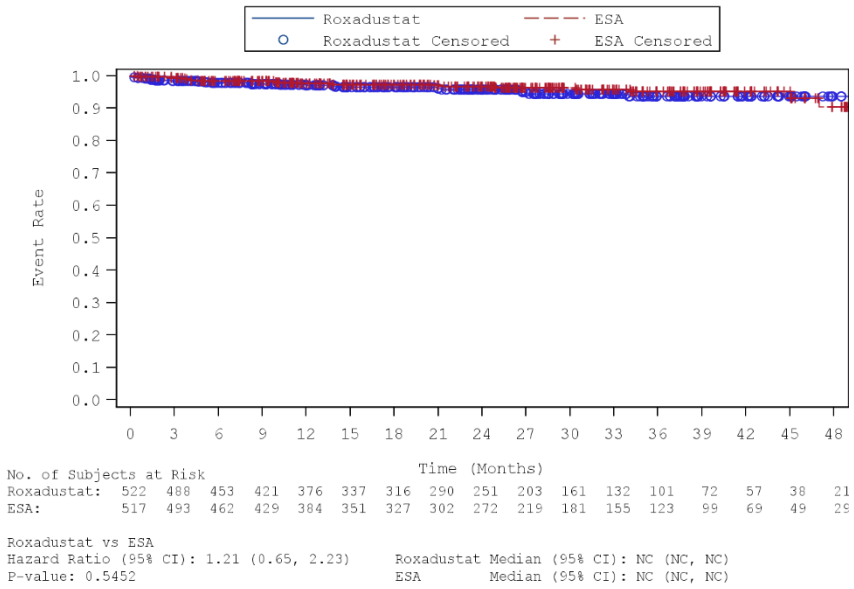


Abbildung Anhang 4G-1318: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

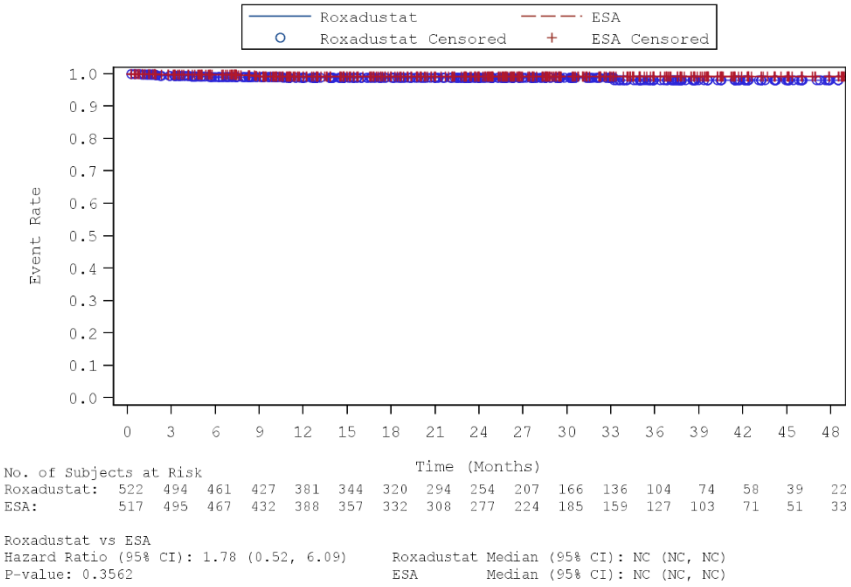


Abbildung Anhang 4G-1319: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

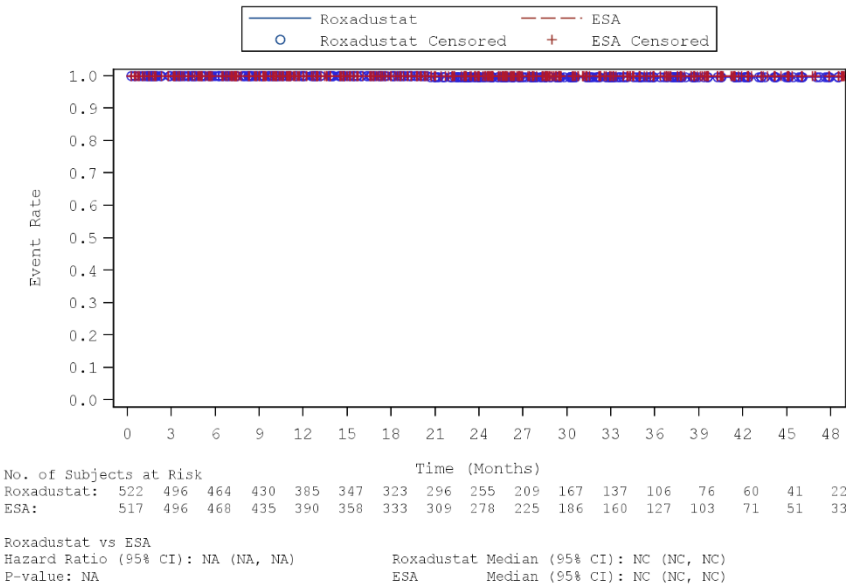


Abbildung Anhang 4G-1320: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

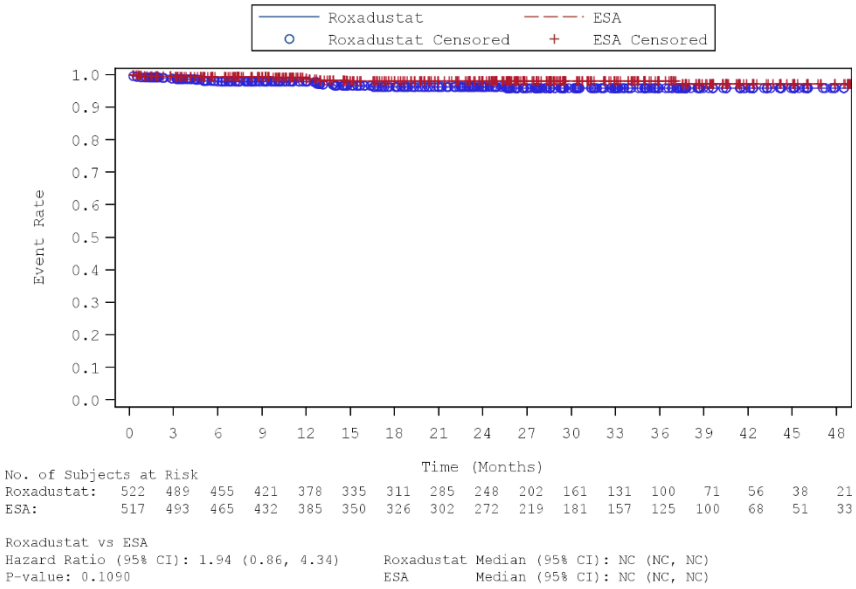


Abbildung Anhang 4G-1321: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

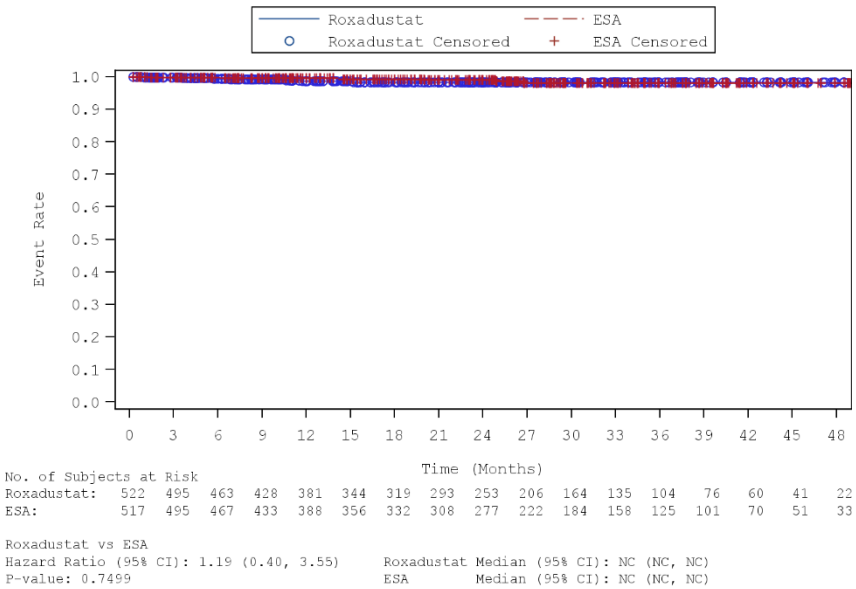


Abbildung Anhang 4G-1322: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

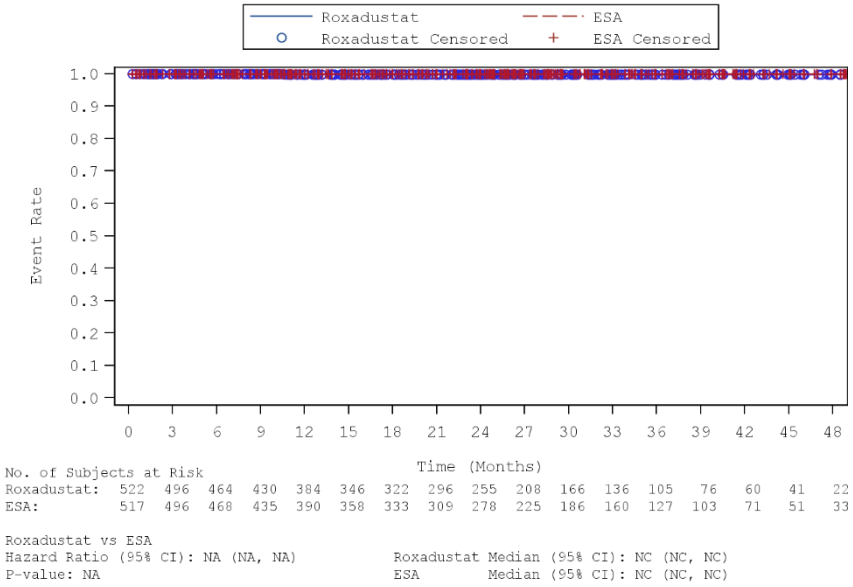


Abbildung Anhang 4G-1323: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

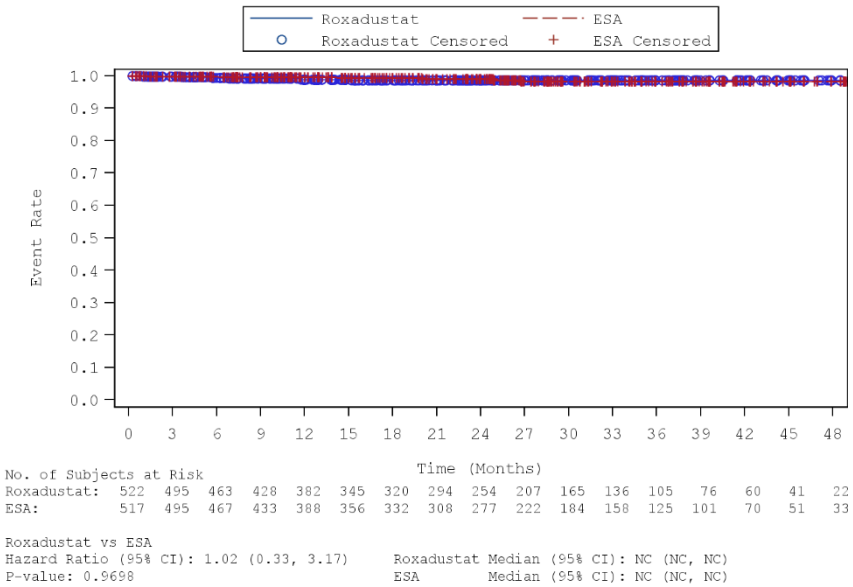


Abbildung Anhang 4G-1324: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

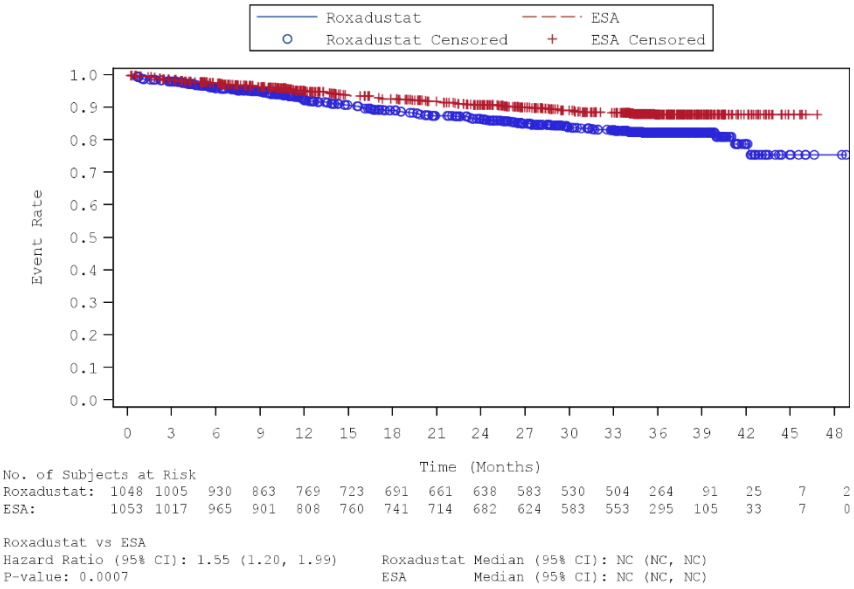


Abbildung Anhang 4G-1325: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

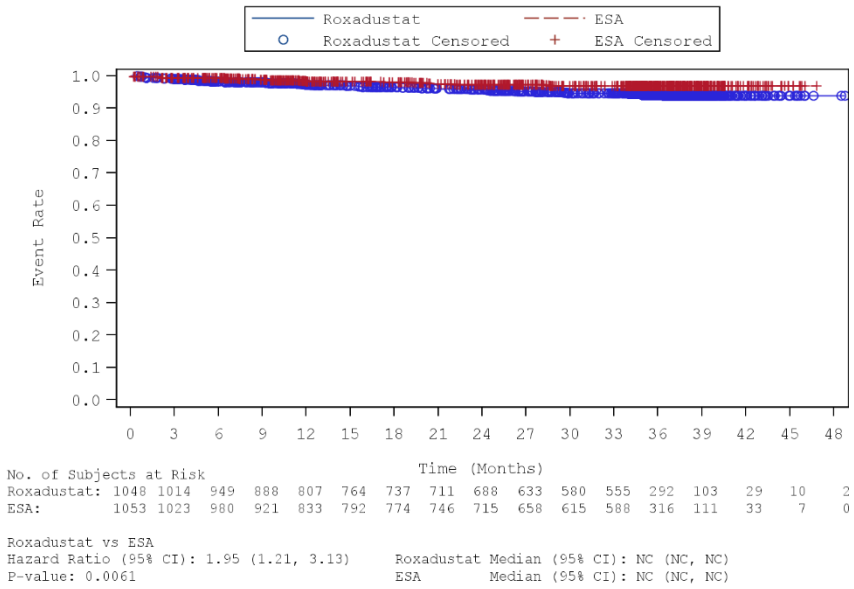


Abbildung Anhang 4G-1326: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

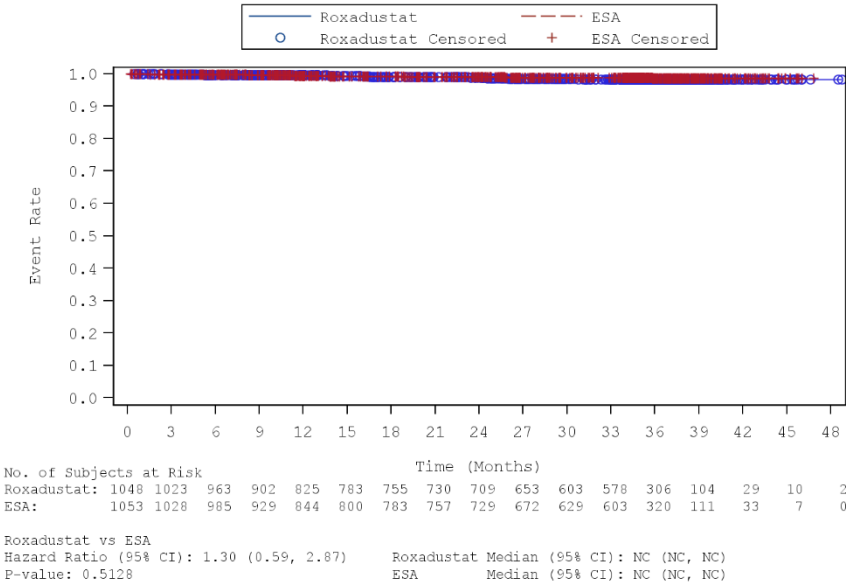


Abbildung Anhang 4G-1327: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

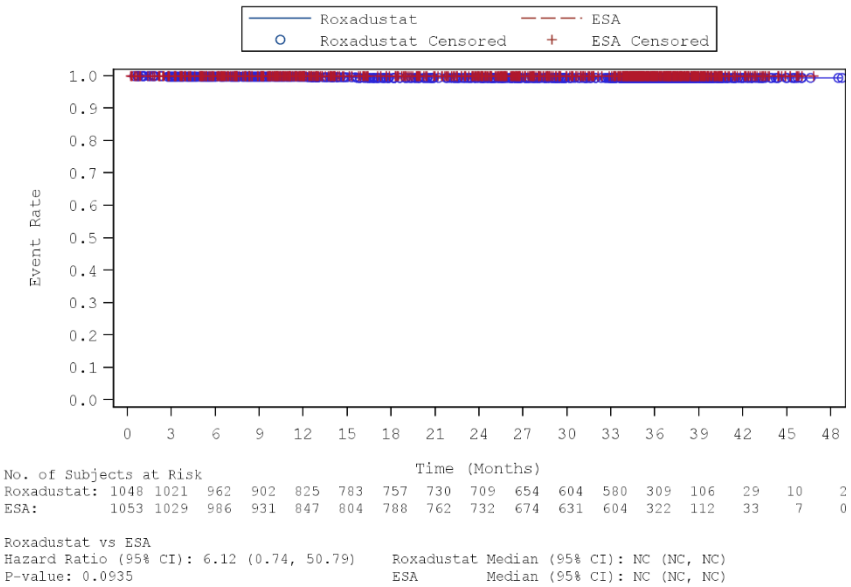


Abbildung Anhang 4G-1328: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

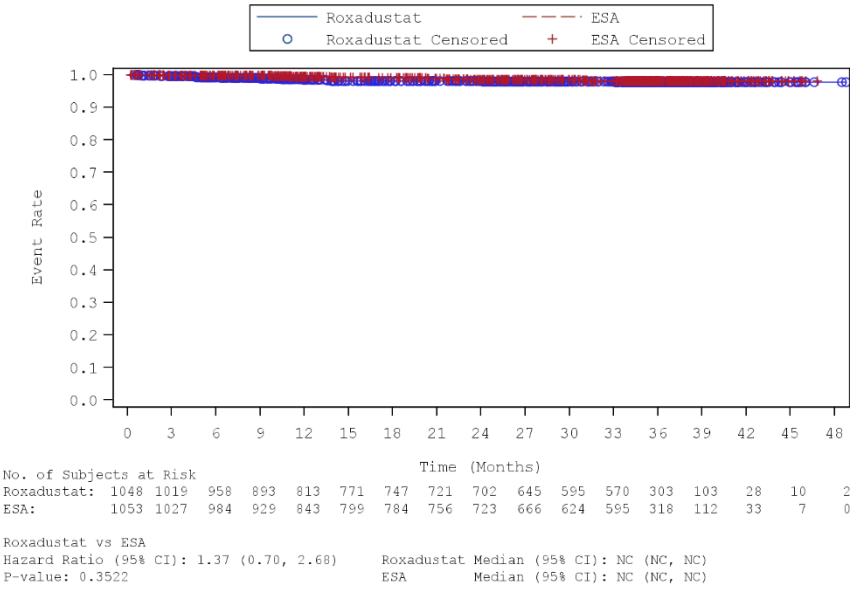


Abbildung Anhang 4G-1329: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

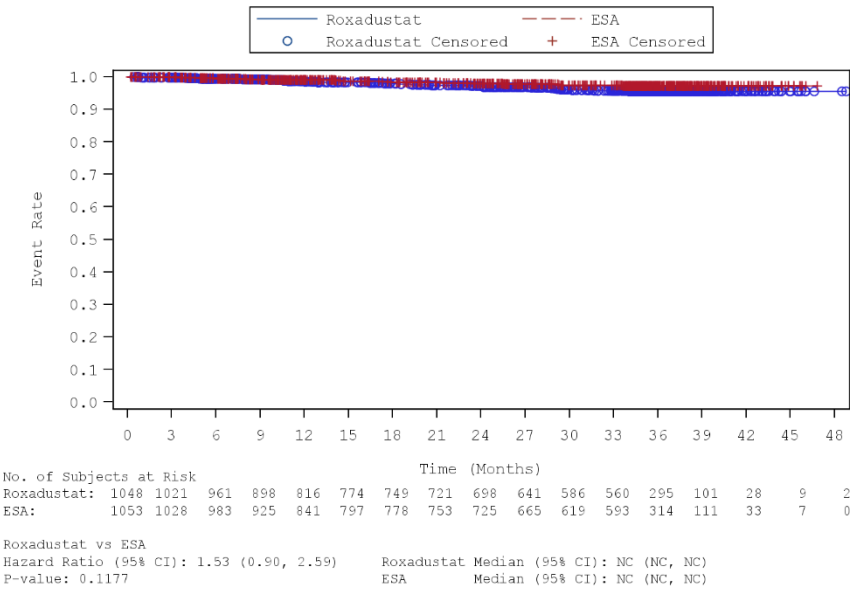


Abbildung Anhang 4G-1330: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

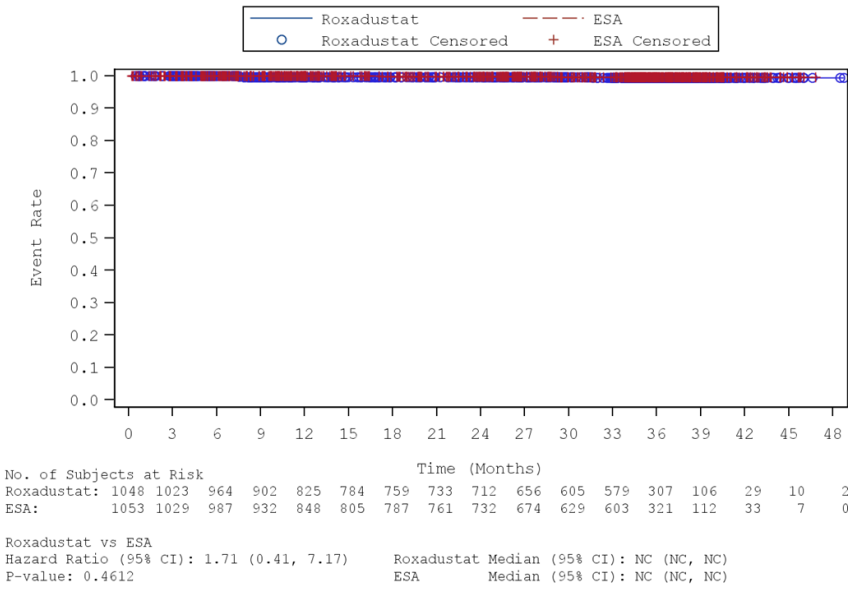


Abbildung Anhang 4G-1331: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

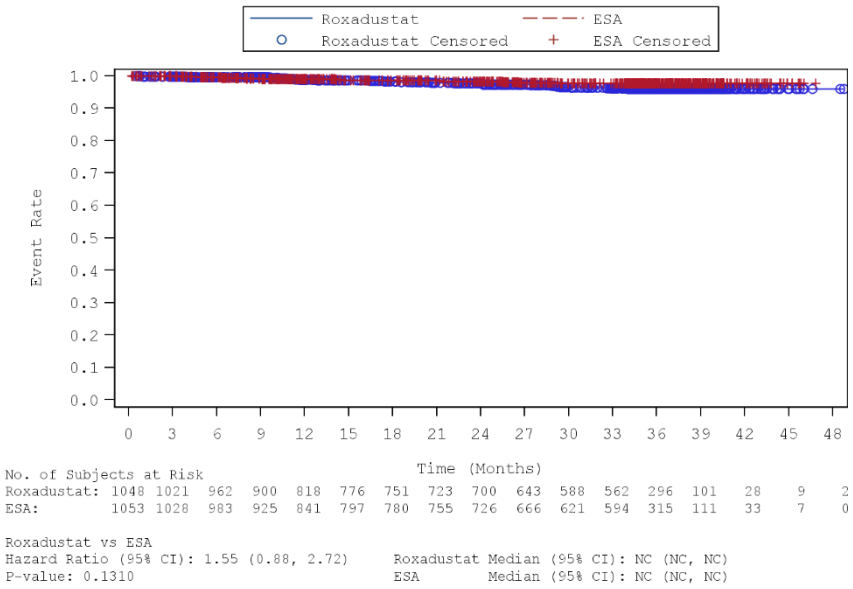


Abbildung Anhang 4G-1332: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

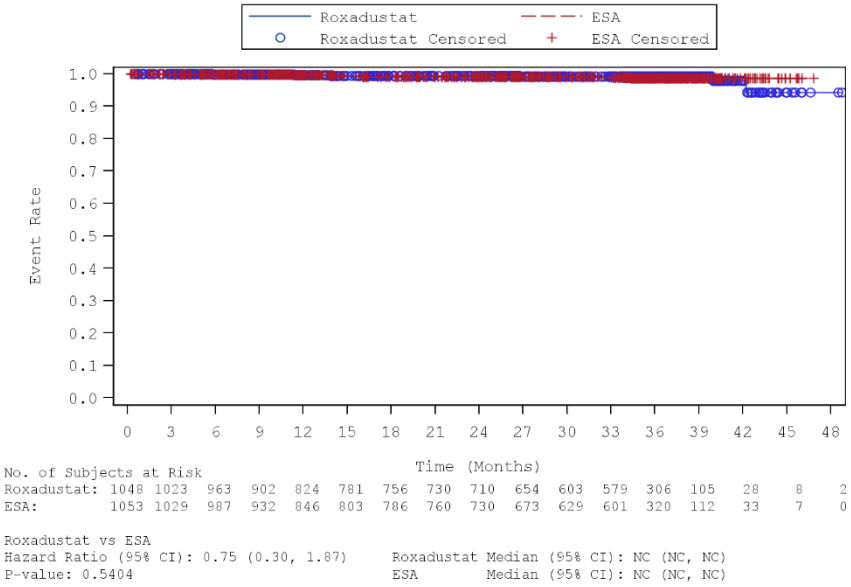


Abbildung Anhang 4G-1333: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Lungenembolie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

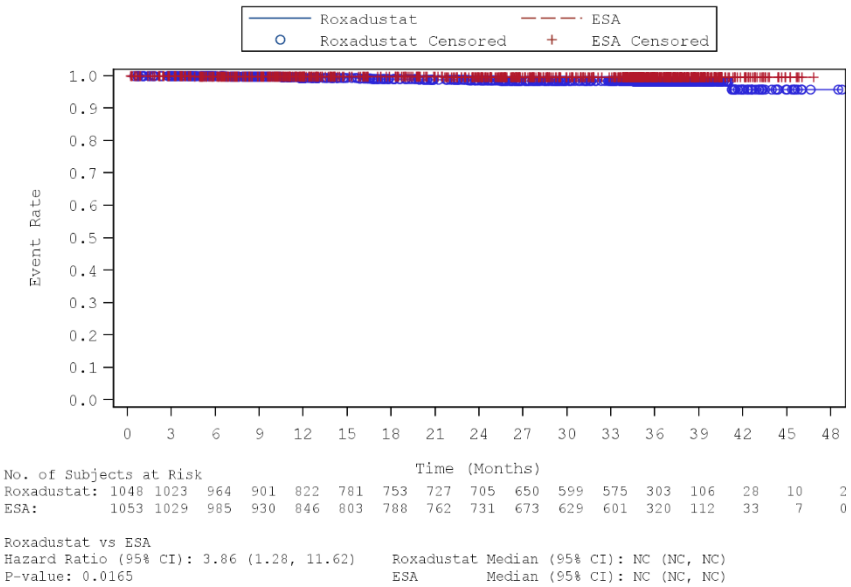


Abbildung Anhang 4G-1334: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

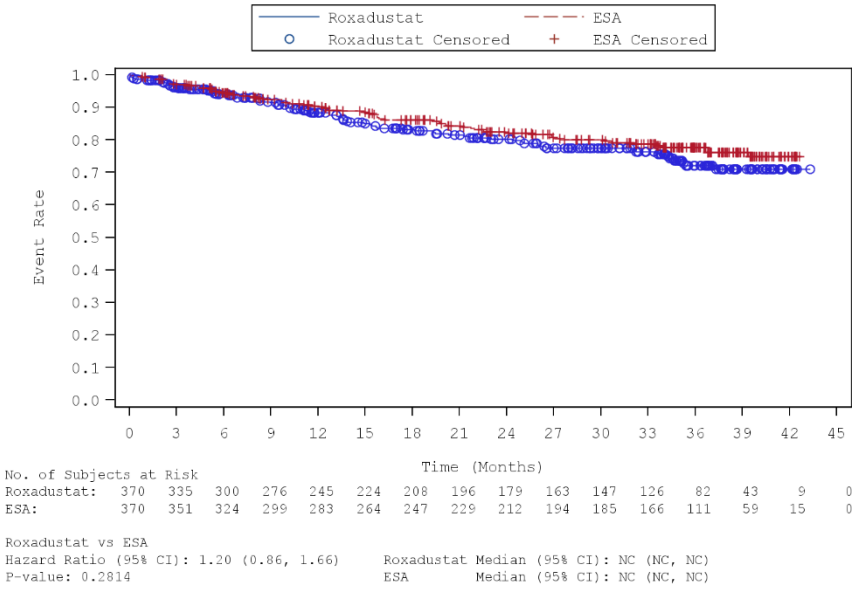


Abbildung Anhang 4G-1335: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

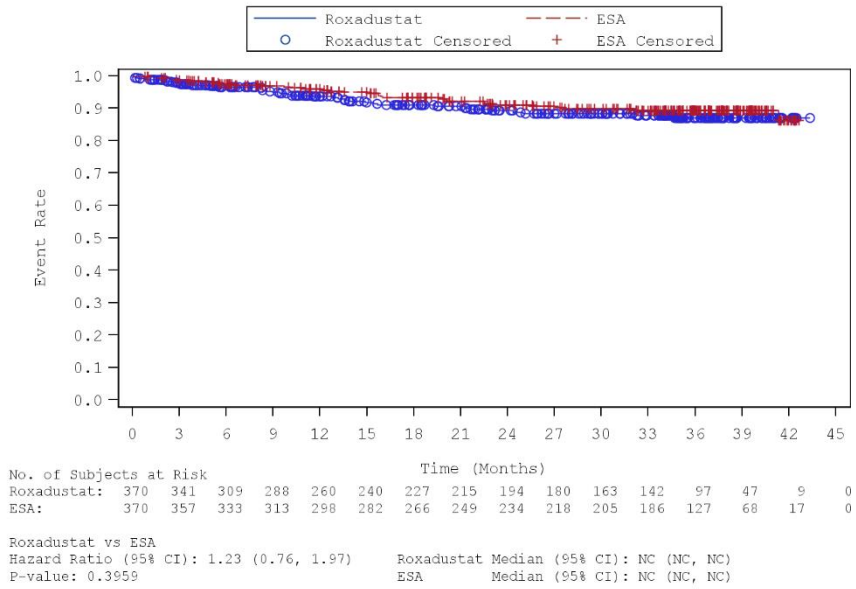


Abbildung Anhang 4G-1336: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

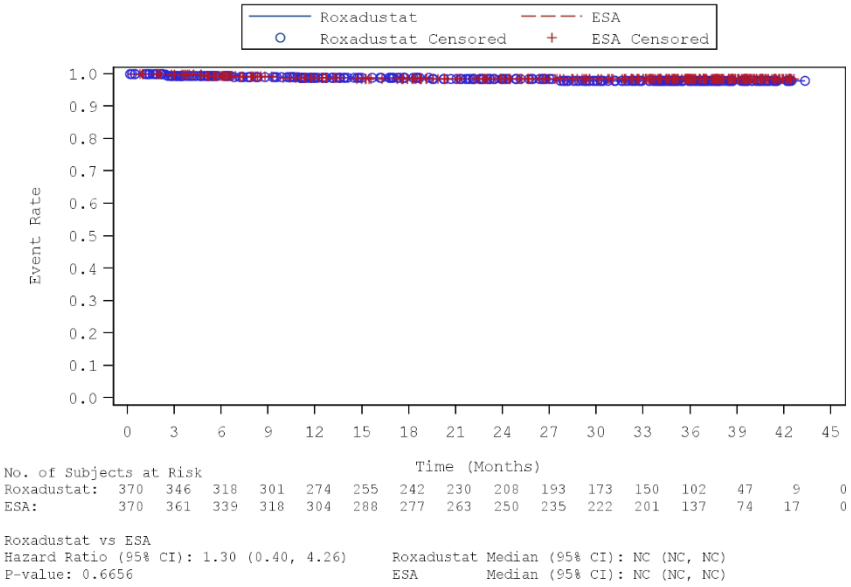


Abbildung Anhang 4G-1337: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

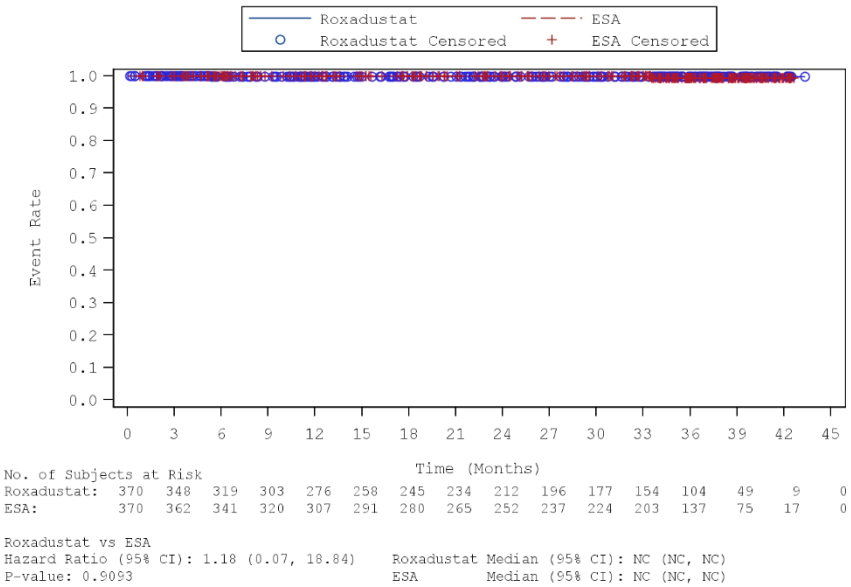


Abbildung Anhang 4G-1338: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Rhabdomyolyse/ Myopathie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

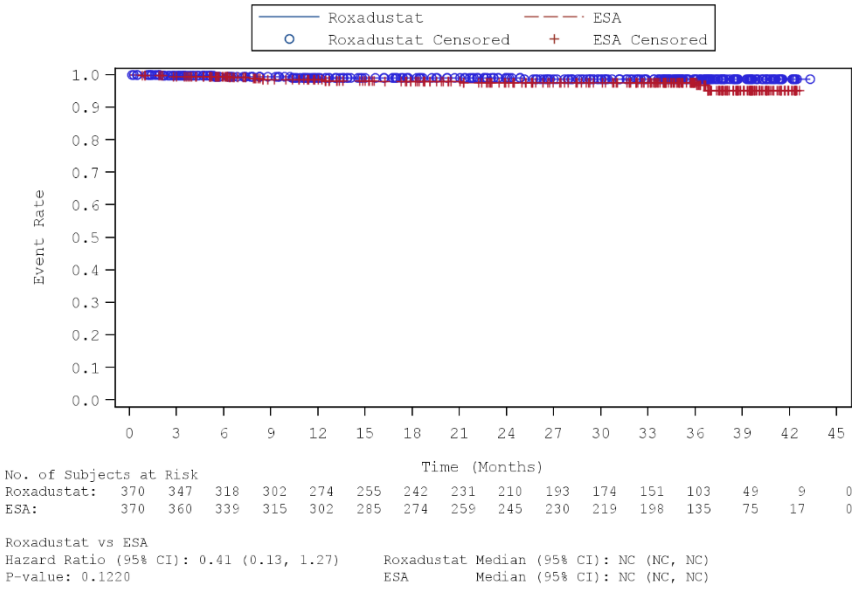


Abbildung Anhang 4G-1339: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

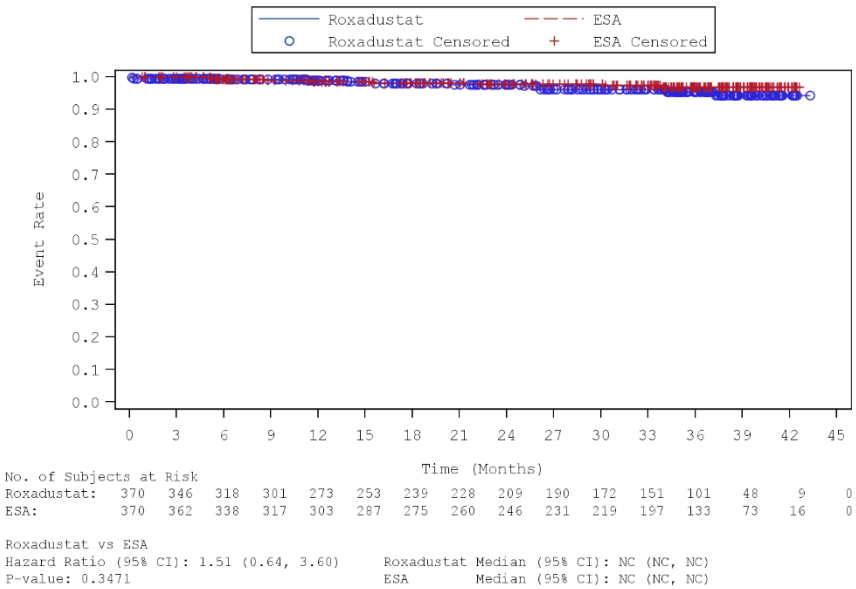


Abbildung Anhang 4G-1340: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

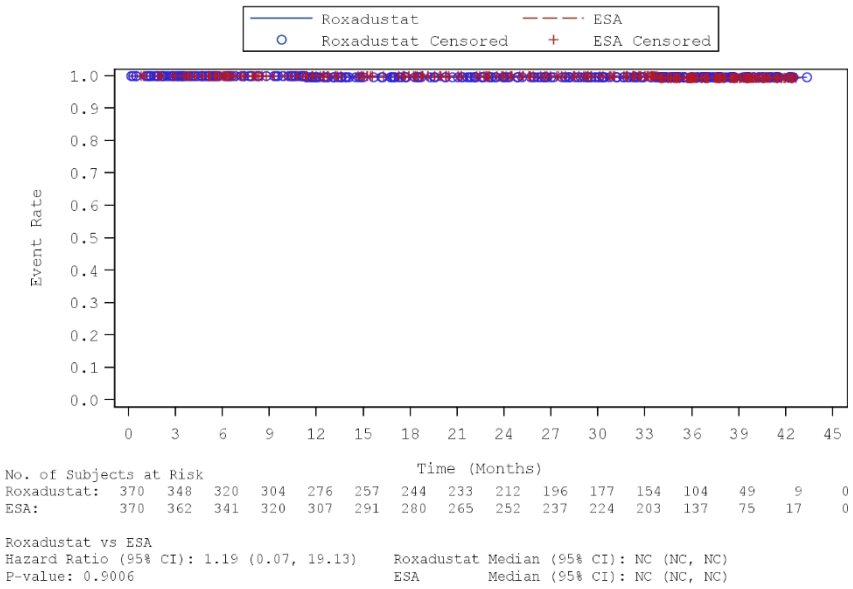


Abbildung Anhang 4G-1341: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

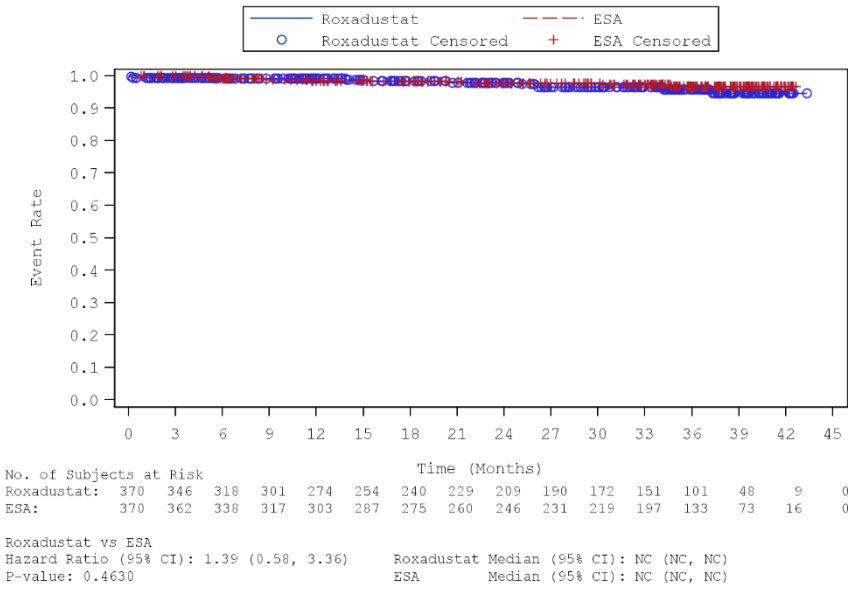


Abbildung Anhang 4G-1342: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

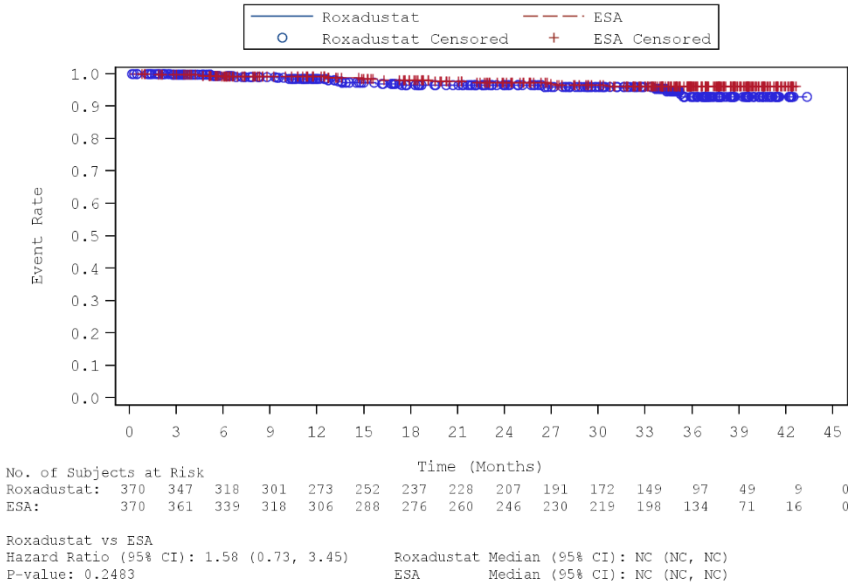


Abbildung Anhang 4G-1343: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Tiefe Venenthrombose“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

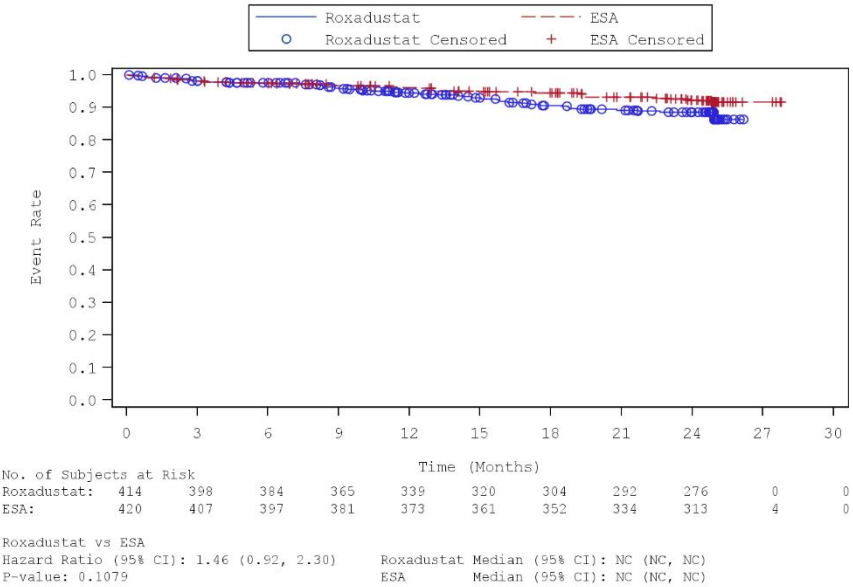


Abbildung Anhang 4G-1344: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

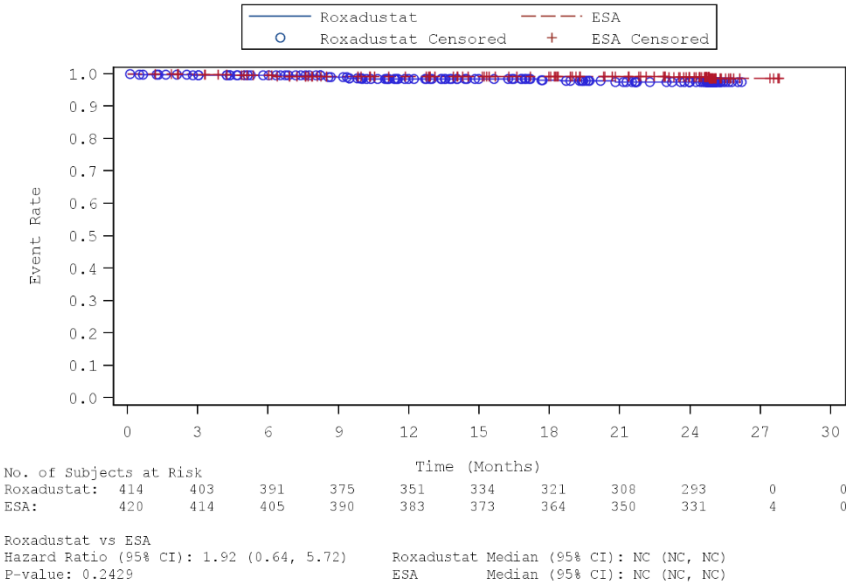


Abbildung Anhang 4G-1345: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

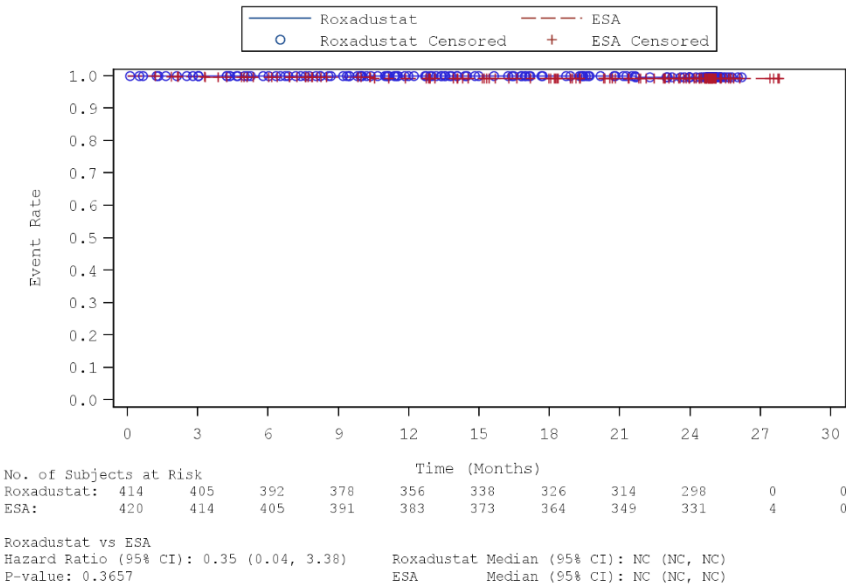


Abbildung Anhang 4G-1346: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Akute Pankreatitis“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

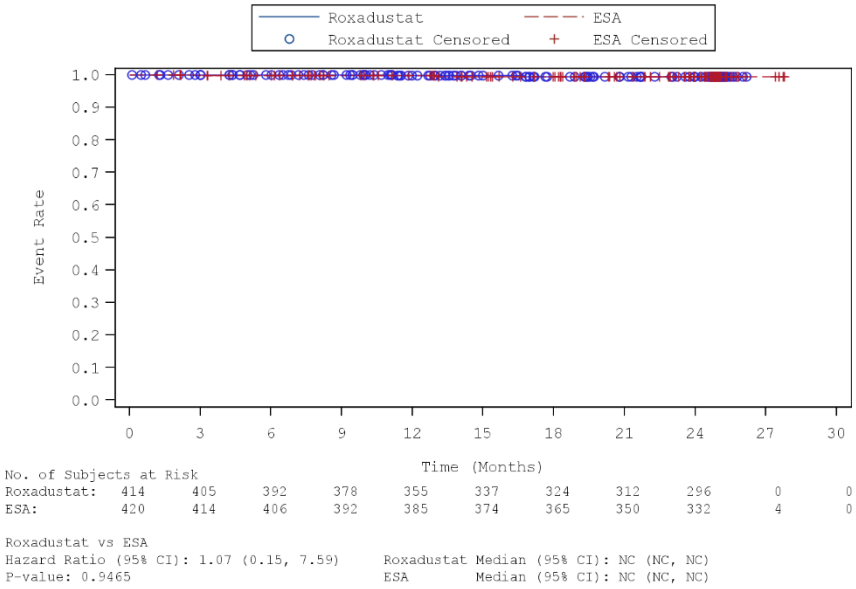


Abbildung Anhang 4G-1347: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

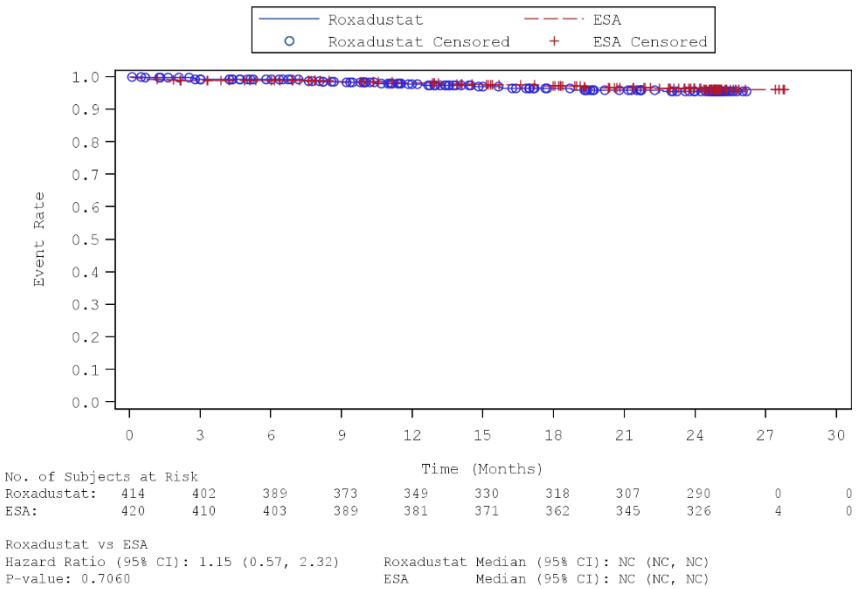


Abbildung Anhang 4G-1348: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

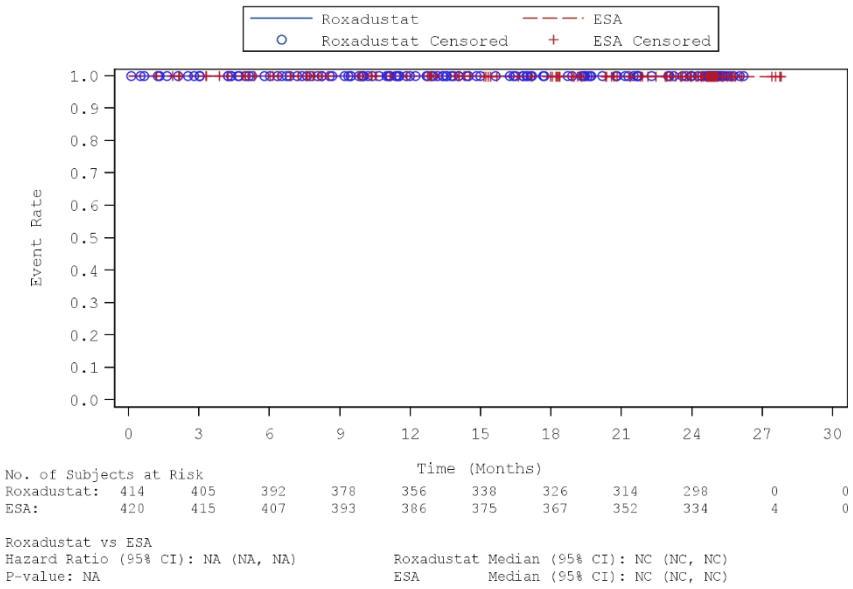


Abbildung Anhang 4G-1349: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

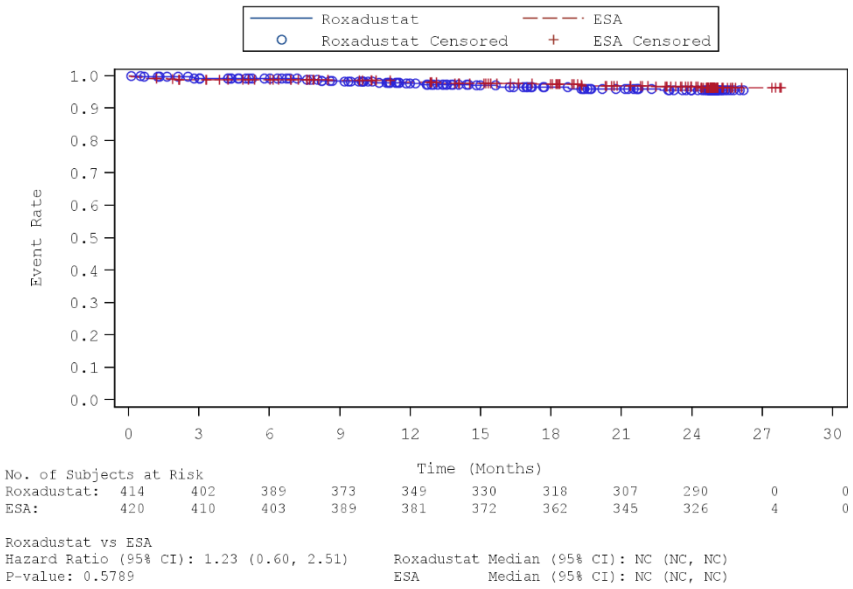


Abbildung Anhang 4G-1350: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

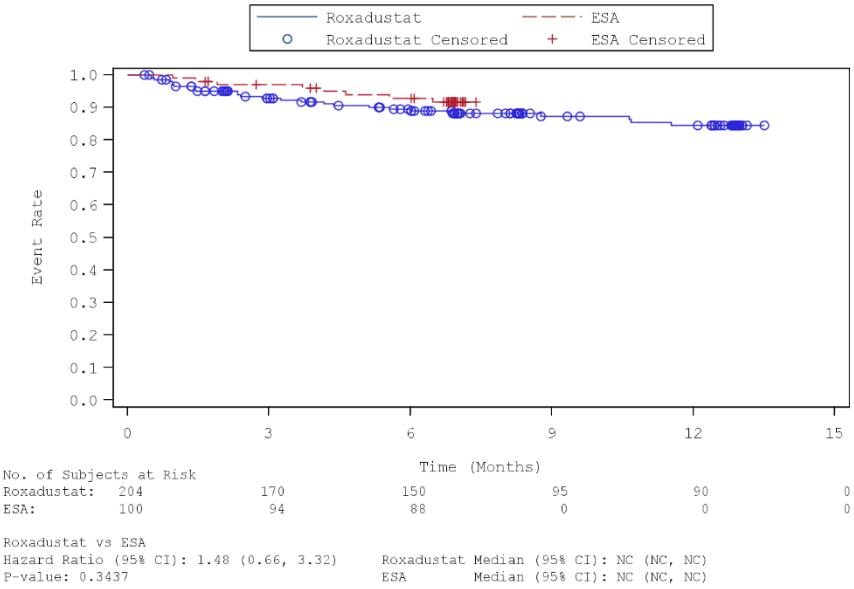


Abbildung Anhang 4G-1351: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

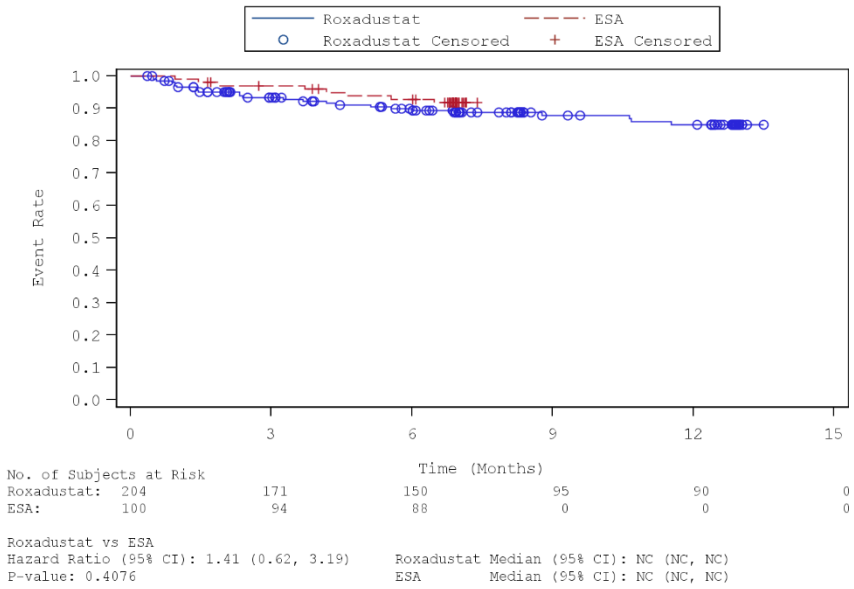


Abbildung Anhang 4G-1352: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

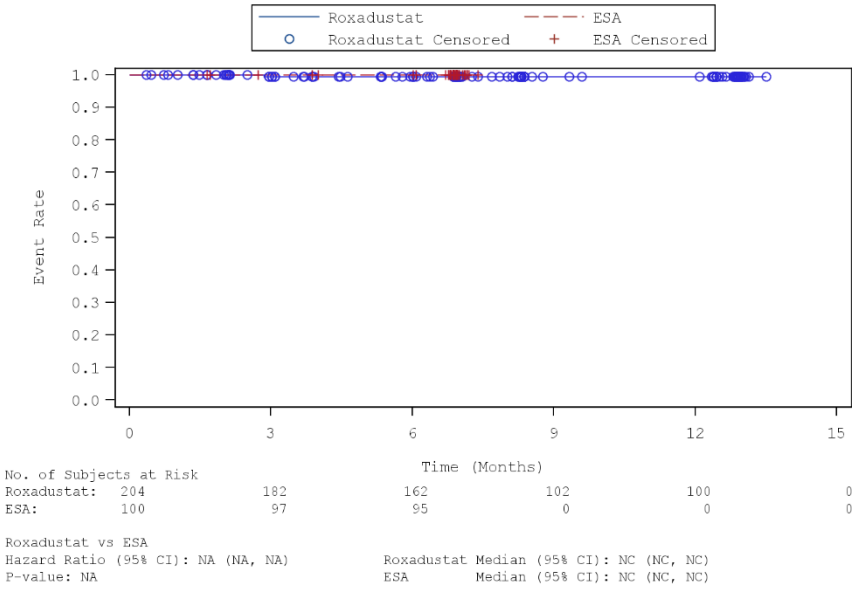


Abbildung Anhang 4G-1353: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

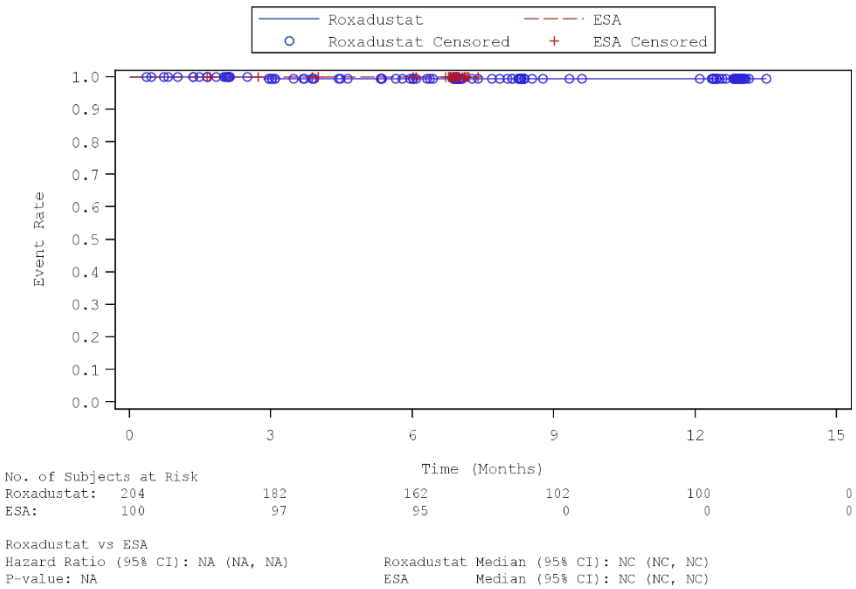


Abbildung Anhang 4G-1354: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

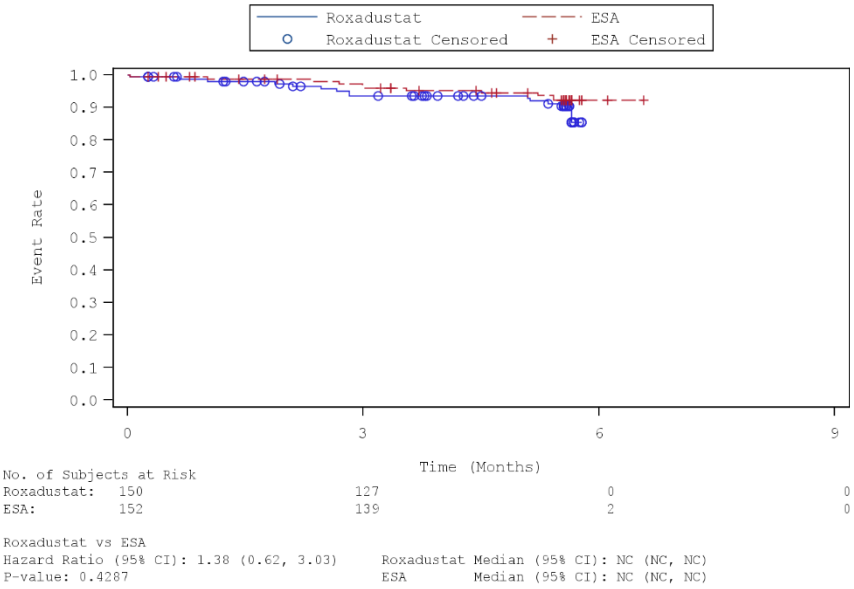


Abbildung Anhang 4G-1355: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

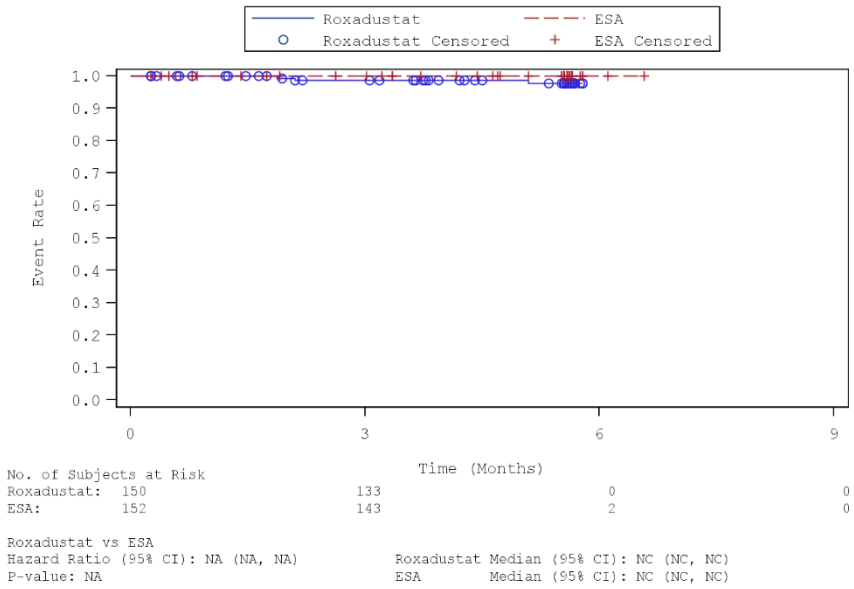


Abbildung Anhang 4G-1356: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

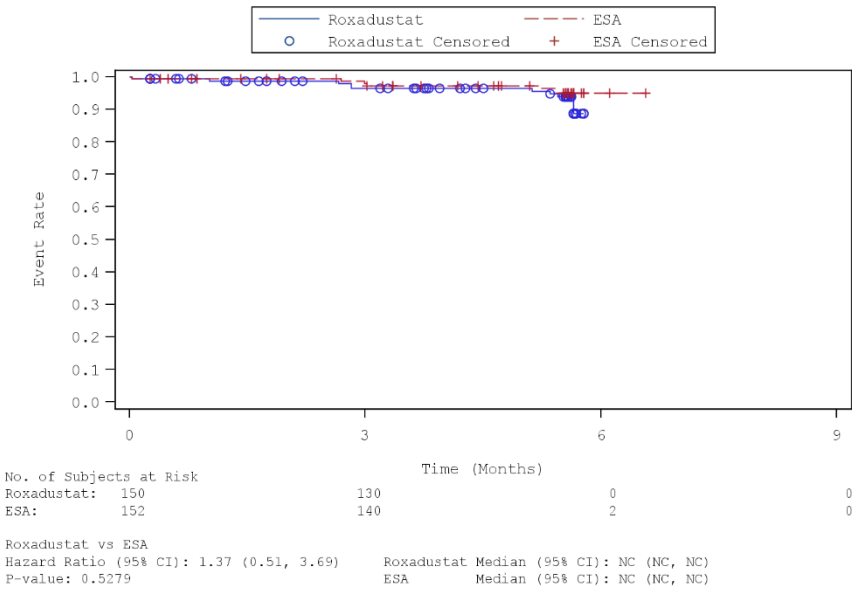


Abbildung Anhang 4G-1357: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

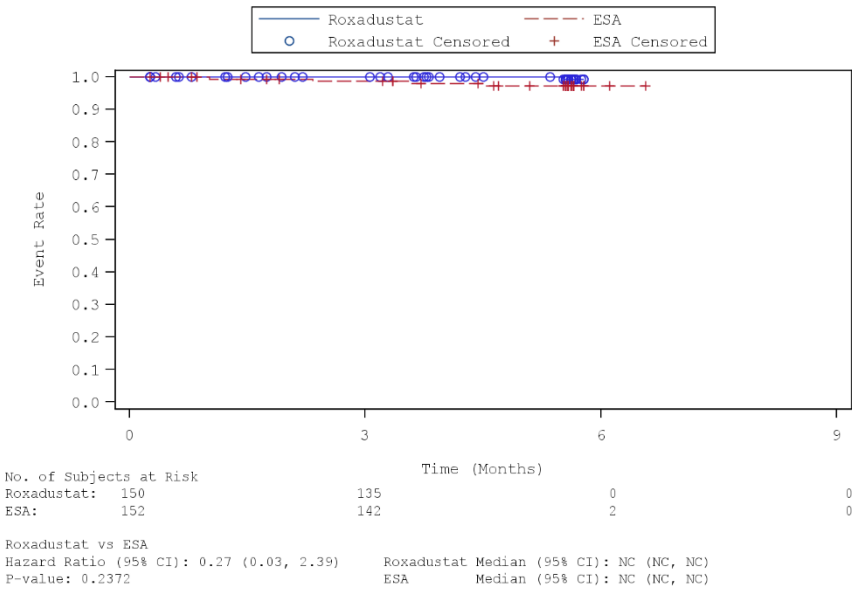


Abbildung Anhang 4G-1358: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

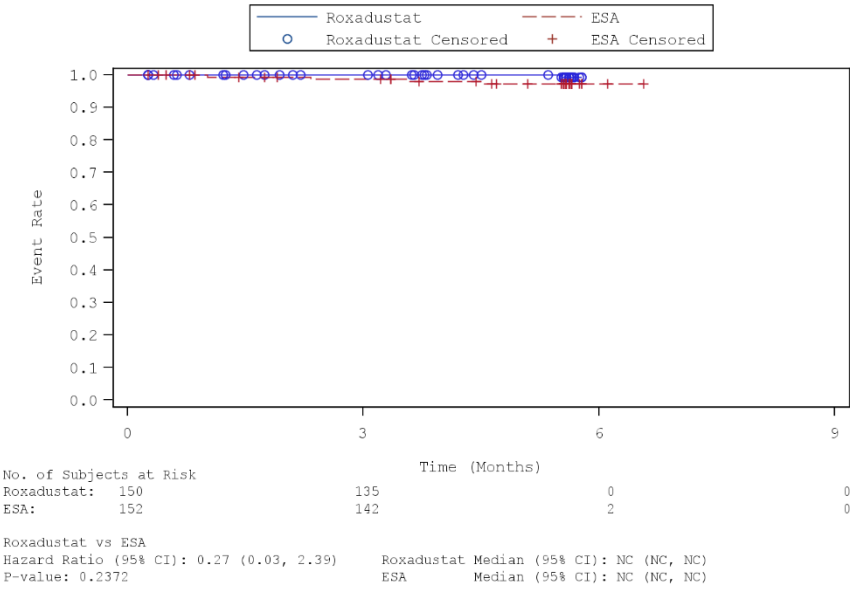


Abbildung Anhang 4G-1359: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Nicht-hämatologische bösartige Tumore“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

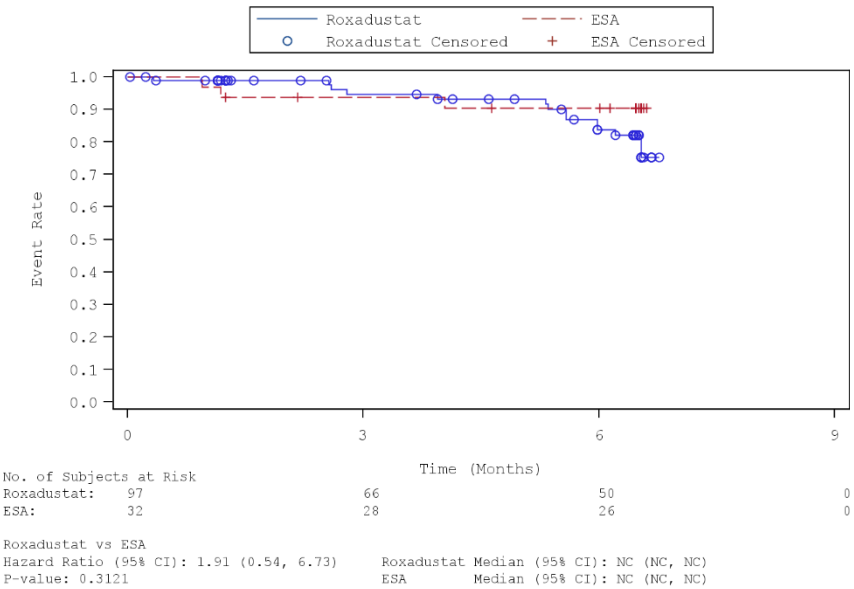


Abbildung Anhang 4G-1360: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Jegliches UESI“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

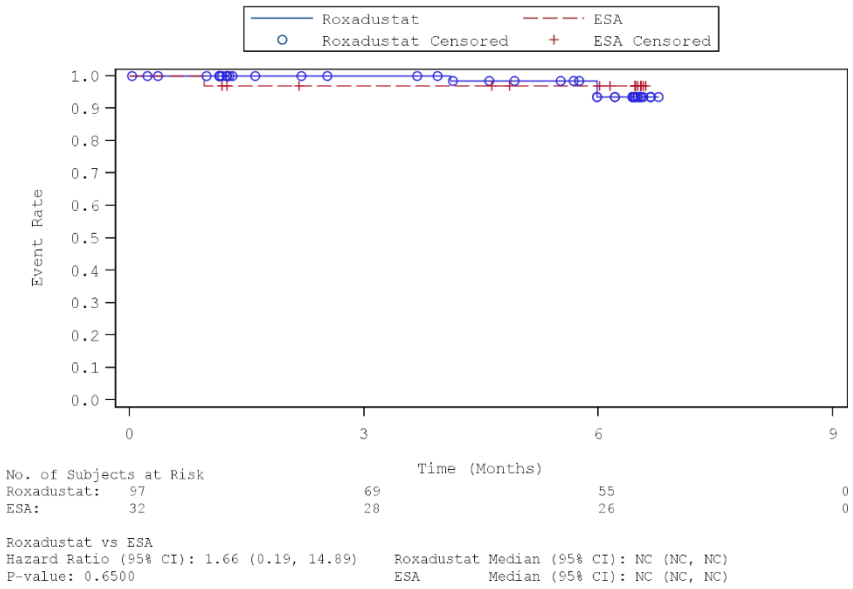


Abbildung Anhang 4G-1361: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

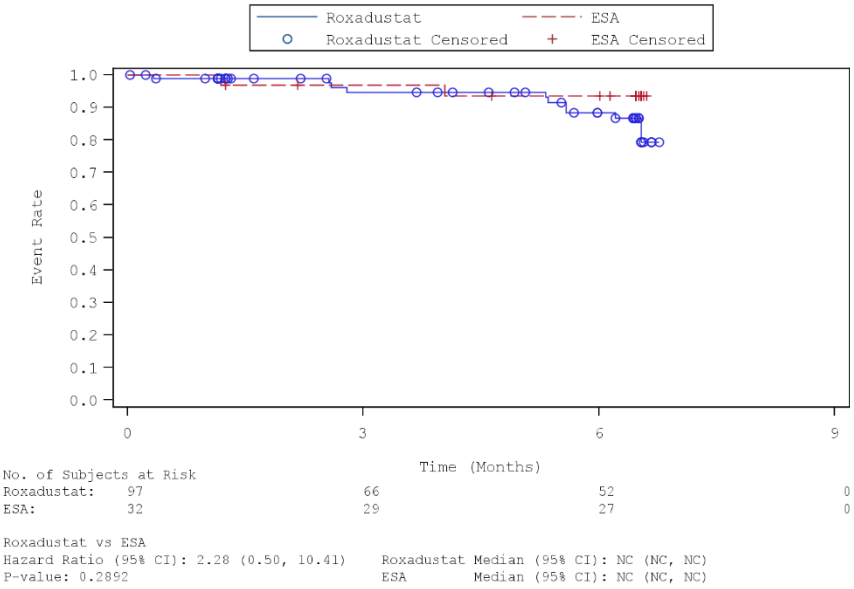


Abbildung Anhang 4G-1362: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „UESI – Netzhauterkrankungen“ (on-study) – Studie 1517-CL-0304

4G.1.5.9.3 „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)“

Zeit bis zum schweren UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm

Tabelle Anhang 4G-175: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	39 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	44 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,52; 1,23] p = 0,315
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	323	21 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	22 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,48; 1,58] p = 0,644
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches schweres UE	323	16 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,40; 1,49] p = 0,437
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	57 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	50 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,72; 1,54] p = 0,783
Pneumonie	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	17 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,50; 1,89] p = 0,938
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	323	27 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	13 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [1,00; 3,74] p = 0,052
Untersuchungen							
Jegliches schweres UE	323	24 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	29 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,43; 1,28] p = 0,284
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,34; 1,19] p = 0,159

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	323	23 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,49; 1,55] p = 0,652
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches schweres UE	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,58; 1,98] p = 0,831
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches schweres UE	323	96 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	92 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,72; 1,27] p = 0,760
Terminale Nierenerkrankung	323	85 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	83 (28,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,70; 1,28] p = 0,715
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	22 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,40; 1,39] p = 0,360
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	24 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	23 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,54; 1,69] p = 0,875

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-176: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	29 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	34 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,40; 1,09] p = 0,105
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	323	17 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	14 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,48; 1,99] p = 0,950
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	37 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	32 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,58; 1,50] p = 0,771
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	10 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,77; 3,51] p = 0,201
Untersuchungen							
Jegliches schweres UE	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,31; 1,16] p = 0,126
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,27; 1,26] p = 0,172
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	323	15 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,35; 1,37] p = 0,285
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches schweres UE	323	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,35; 1,47] p = 0,367

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches schweres UE	323	77 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	69 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,68; 1,30] p = 0,708
Terminale Nierenerkrankung	323	68 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	62 (21,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,65; 1,30] p = 0,646
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	323	11 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,26; 1,20] p = 0,134
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,58; 2,20] p = 0,732

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-177: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
In keiner SOC traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm auf.							

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-178: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
SOC **PT**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	522	41 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	45 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,61; 1,43] p = 0,768
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	522	28 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	33 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,53; 1,46] p = 0,621
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	522	77 (14,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	61 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,94; 1,85] p = 0,107
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	522	48 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	29 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [1,10; 2,76] p = 0,019
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	522	19 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	31 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,36; 1,11] p = 0,112
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches schweres UE	522	25 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	32 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,47; 1,35] p = 0,400
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	522	24 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	29 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,50; 1,46] p = 0,564
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	522	35 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	34 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,66; 1,69] p = 0,834

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-179: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	1.048	140 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	129 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,87; 1,41] p = 0,397
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	1.048	72 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	68 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,78; 1,51] p = 0,641
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches schweres UE	1.048	66 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	59 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,81; 1,63] p = 0,440
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	1.048	190 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	176 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,90; 1,36] p = 0,315
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	1.048	85 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	79 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,81; 1,49] p = 0,550

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	1.048	69 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	50 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,99; 2,05] p = 0,056
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches schweres UE	1.048	90 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	72 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,95; 1,76] p = 0,106
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	1.048	73 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	66 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,82; 1,59] p = 0,437
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	1.048	91 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	91 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,76; 1,37] p = 0,882

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-180: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches schweres UE	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,62; 2,27] p = 0,597

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	370	88 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	94 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,80; 1,43] p = 0,658
Akuter Myokardinfarkt	370	28 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	22 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,83; 2,55] p = 0,187
Herzstillstand	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,61; 1,85] p = 0,836
Stauungs-insuffizienz	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,66; 2,36] p = 0,500
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	370	35 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	48 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,53; 1,26] p = 0,349
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches schweres UE	370	25 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,62; 1,84] p = 0,822
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	370	87 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	108 (29,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,64; 1,13] p = 0,267
Pneumonie	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	32 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,42; 1,27] p = 0,265
Sepsis	370	18 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,51; 1,81] p = 0,913
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	370	48 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	48 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,76; 1,69] p = 0,535

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	370	49 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	50 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,74; 1,62] p = 0,651
Überwässerung	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,59; 2,02] p = 0,773
Hyperkaliämie	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,67; 2,31] p = 0,495
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches schweres UE	370	36 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	40 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,64; 1,57] p = 0,990
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	370	40 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	59 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,50; 1,12] p = 0,159
Akute respiratorische Insuffizienz	370	15 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,35; 1,25] p = 0,202
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	370	37 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	46 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,58; 1,39] p = 0,635

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-181: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches schweres UE	414	55 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	58 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,70; 1,47] p = 0,932
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches schweres UE	414	21 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,58; 1,95] p = 0,841
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches schweres UE	414	24 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	15 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,91; 3,29] p = 0,097
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	414	68 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	52 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,97; 2,00] p = 0,070
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches schweres UE	414	44 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	32 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,94; 2,33] p = 0,092
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches schweres UE	414	24 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	20 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,72; 2,35] p = 0,391
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	414	28 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	23 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,74; 2,24] p = 0,361

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-182: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches schweres UE	204	17 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,37 [0,68; 8,33] p = 0,178
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches schweres UE	204	12 (5,9)	n. d. [n. d.; n. d.]	100	0 (0,0)	n. d. [n. d.; n. d.]	n. d. [n. d.; n. d.] p = n. d.
Gefäßerkrankungen							
Jegliches schweres UE	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,42; 4,24] p = 0,632

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-183: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
In keiner SOC traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm auf.							

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-184: Ergebnisse für „Zeit bis zum schweren UE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
In keiner SOC traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm auf.							

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE</u>

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 9,2 % (48/522) der Patienten im Vergleich zu 5,6 % (29/517) der Patienten im ESA-Arm ein jegliches schweres UE in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.. Die mediane Zeit bis zu jeglichem schweren UE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,74 (95 %-KI [1,10; 2,76], p = 0,019) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

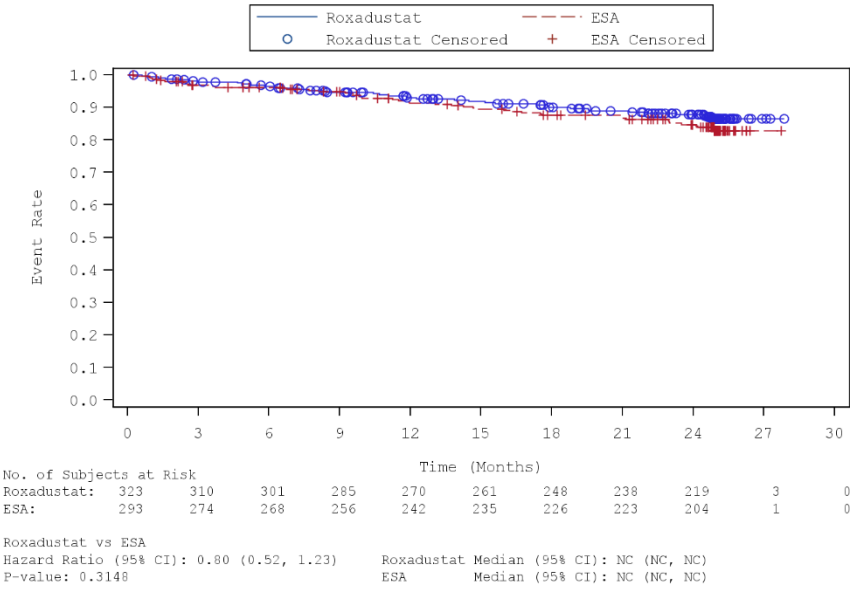


Abbildung Anhang 4G-1363: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

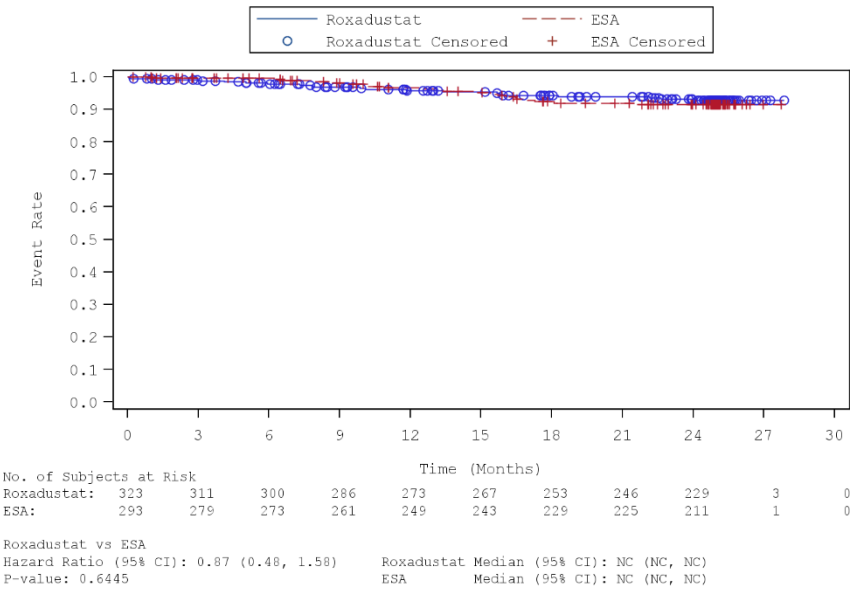


Abbildung Anhang 4G-1364: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

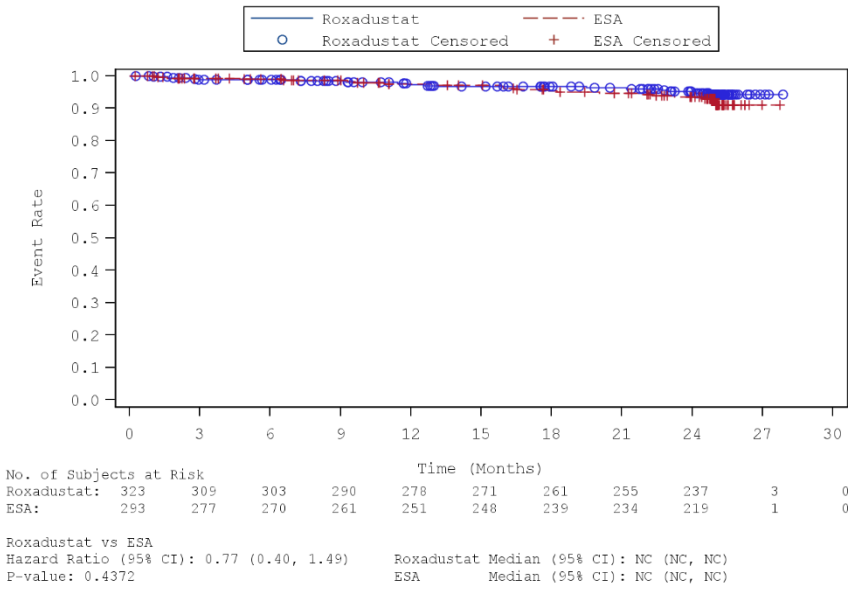


Abbildung Anhang 4G-1365: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

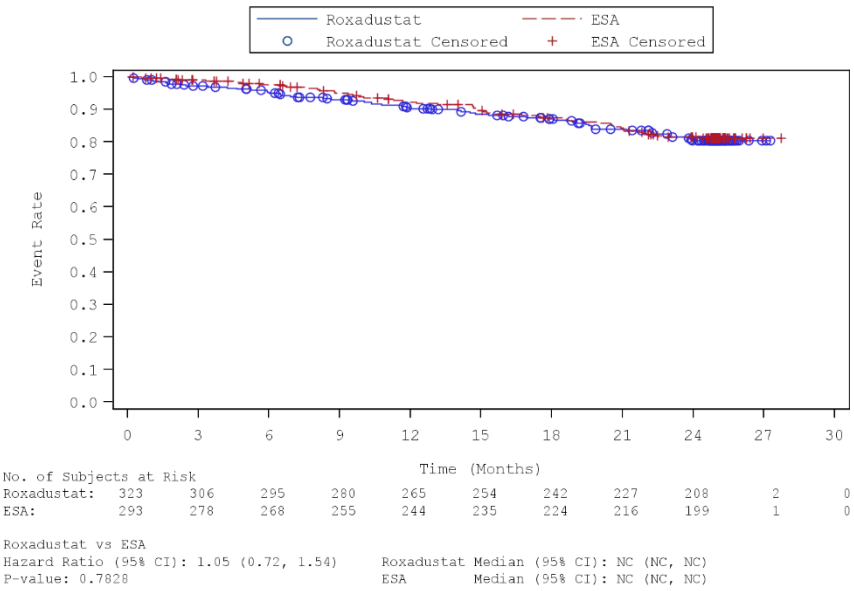


Abbildung Anhang 4G-1366: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

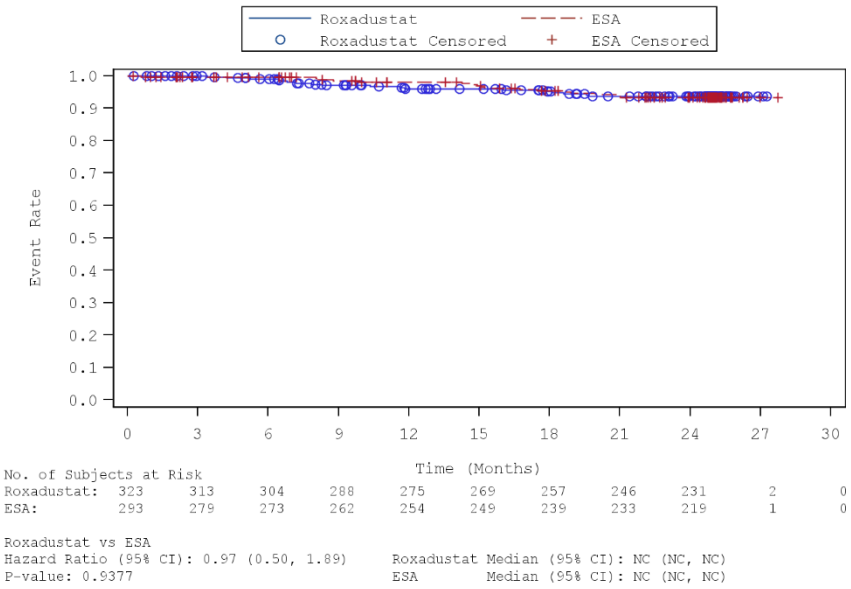


Abbildung Anhang 4G-1367: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

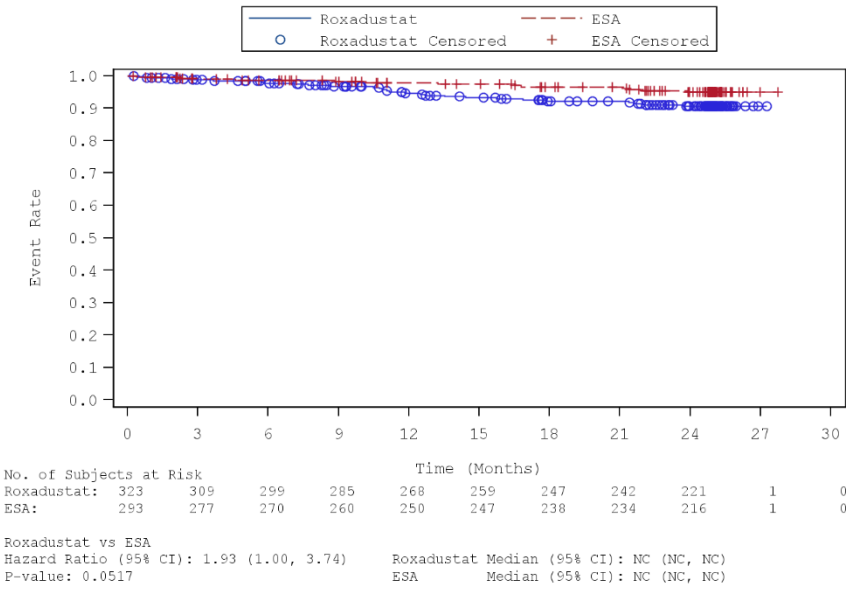


Abbildung Anhang 4G-1368: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

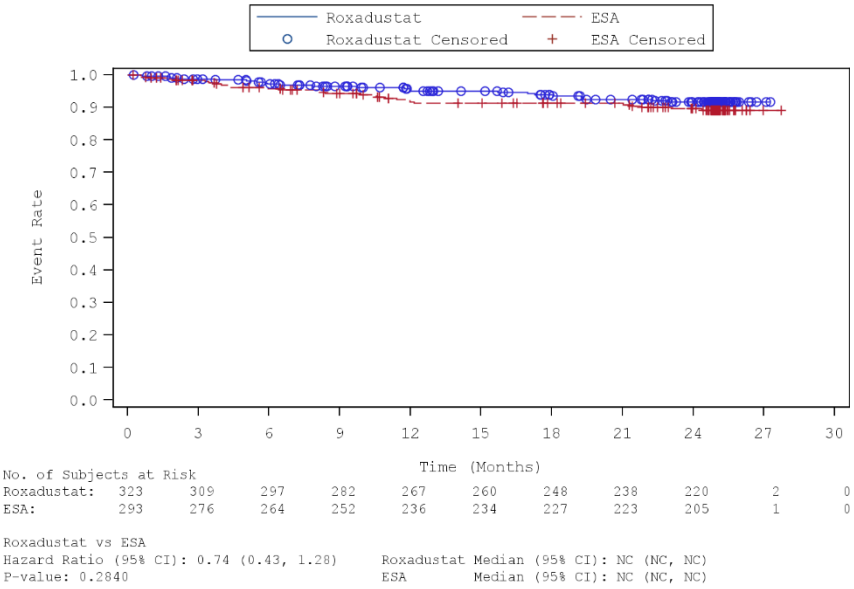


Abbildung Anhang 4G-1369: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

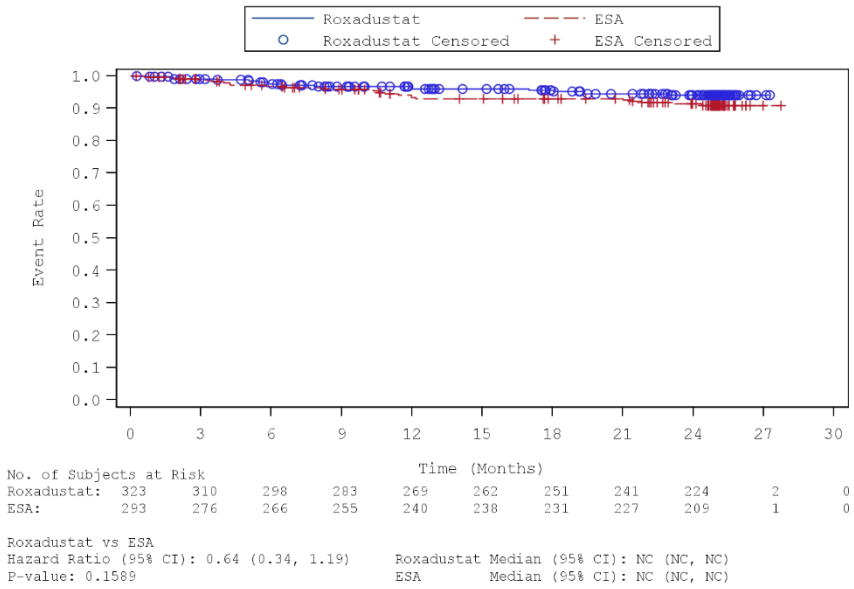


Abbildung Anhang 4G-1370: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

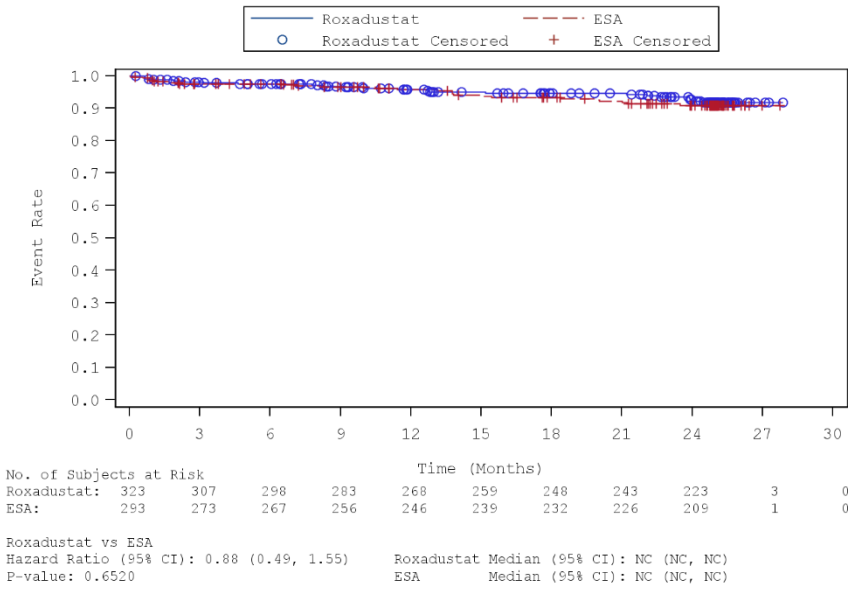


Abbildung Anhang 4G-1371: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

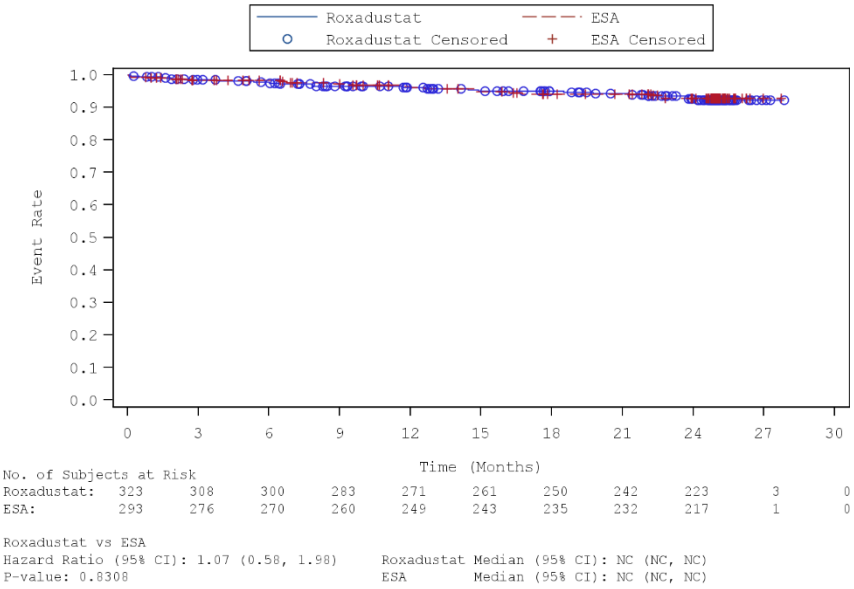


Abbildung Anhang 4G-1372: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

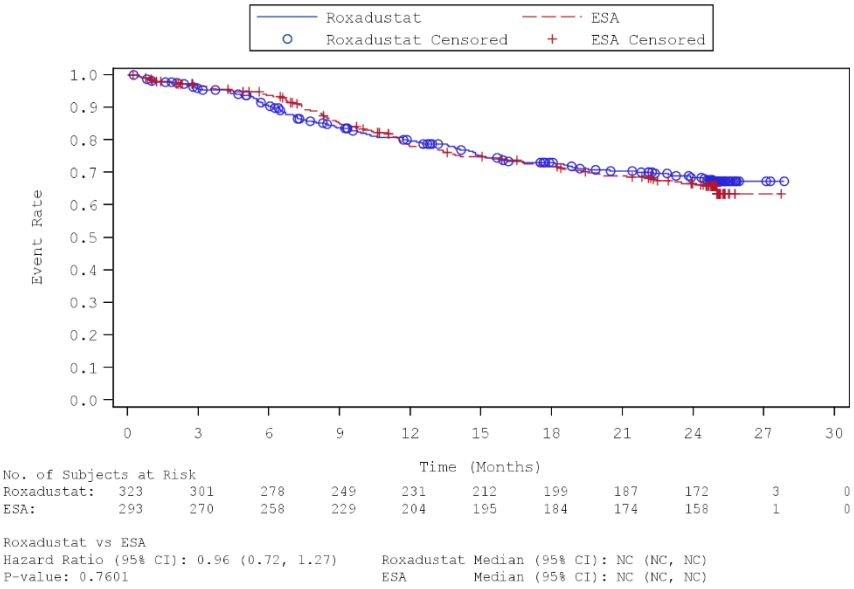


Abbildung Anhang 4G-1373: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

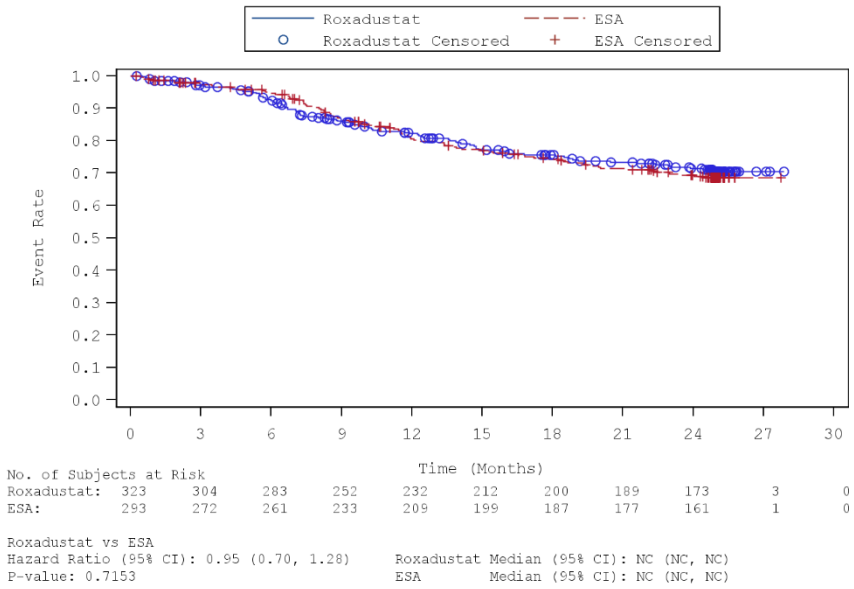


Abbildung Anhang 4G-1374: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

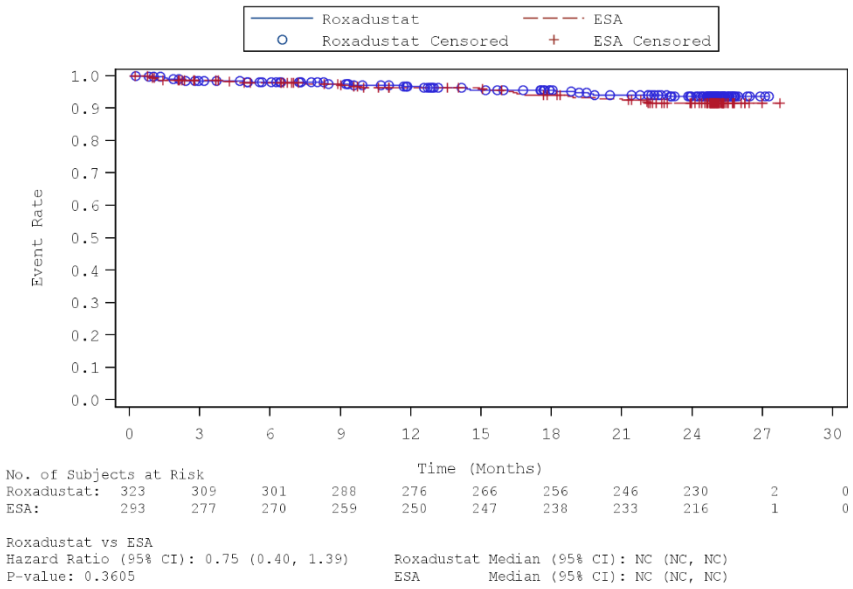


Abbildung Anhang 4G-1375: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

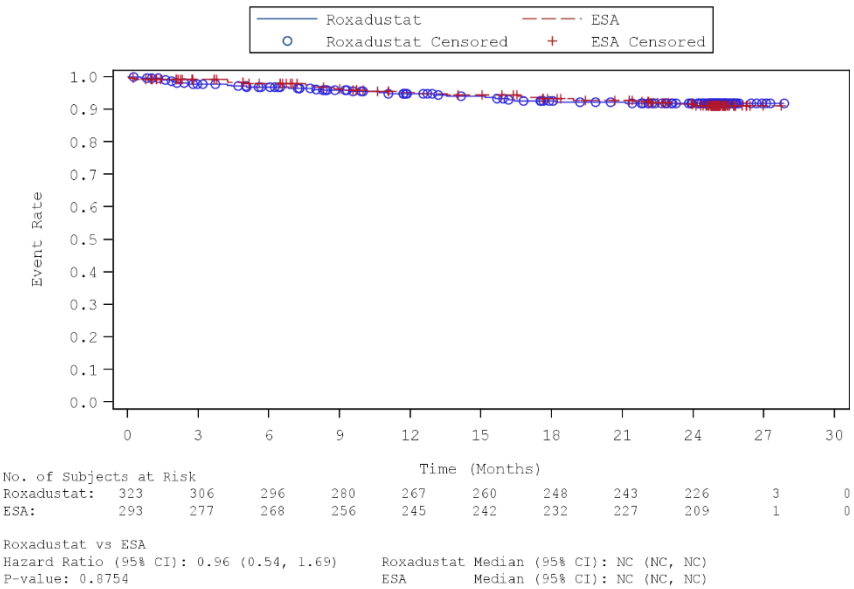


Abbildung Anhang 4G-1376: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

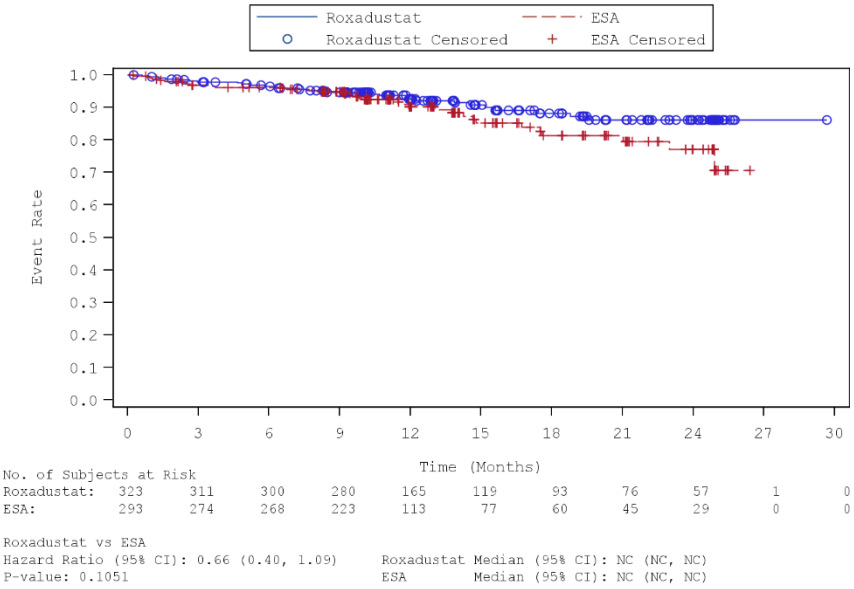


Abbildung Anhang 4G-1377: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

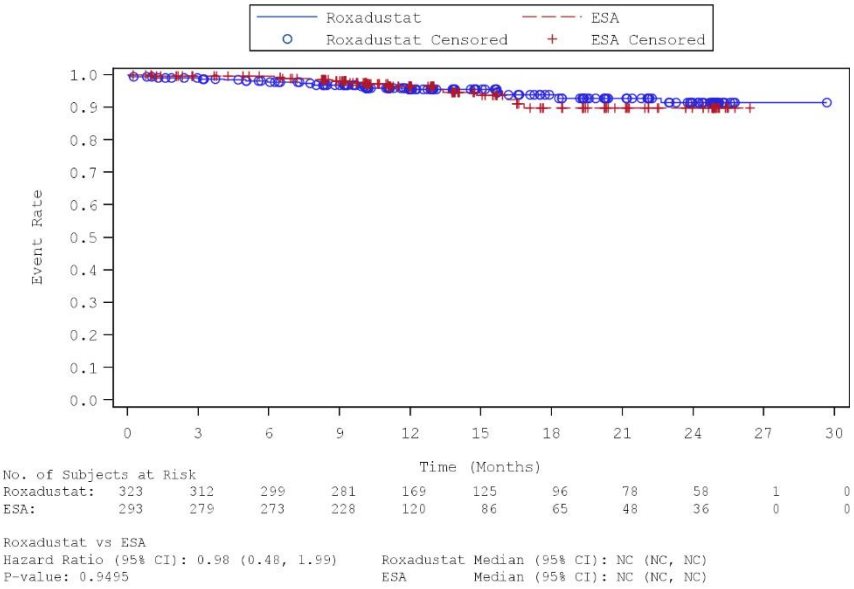


Abbildung Anhang 4G-1378: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

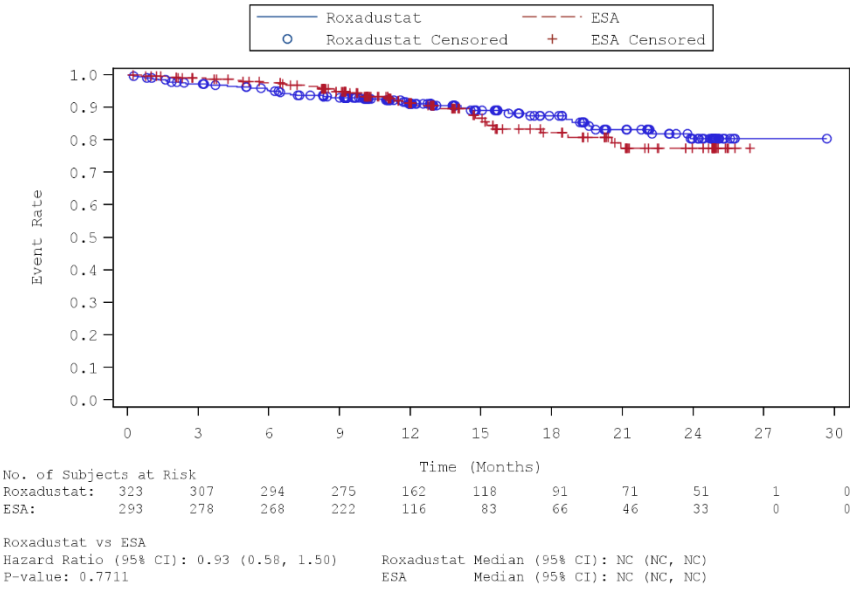


Abbildung Anhang 4G-1379: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

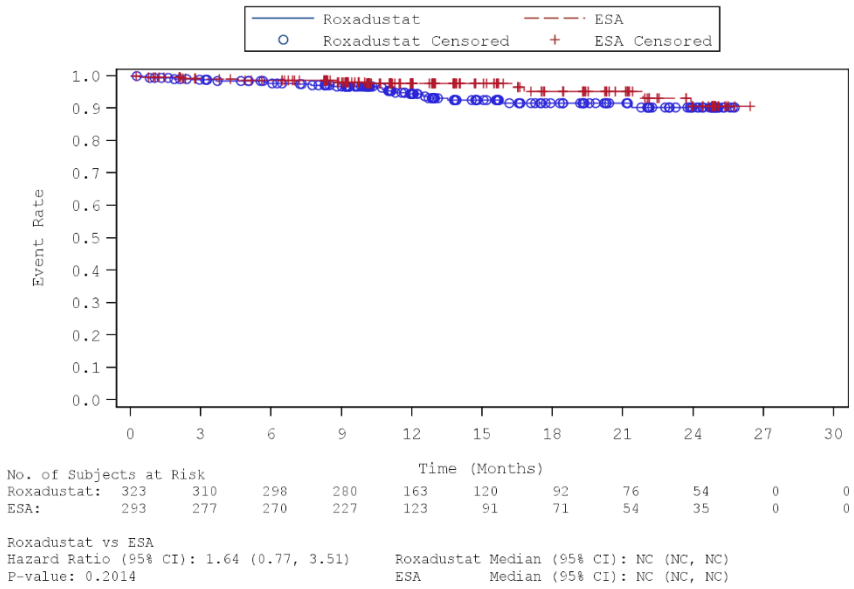


Abbildung Anhang 4G-1380: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

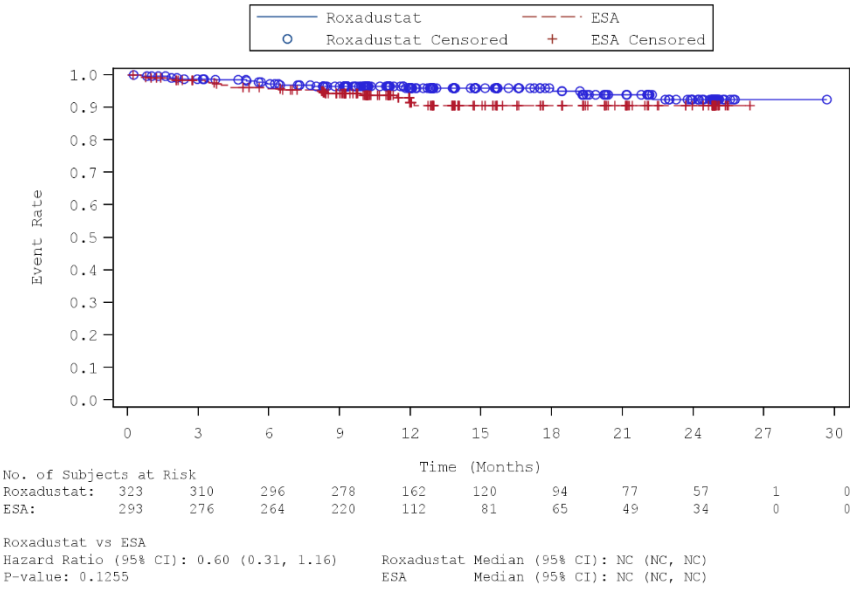


Abbildung Anhang 4G-1381: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

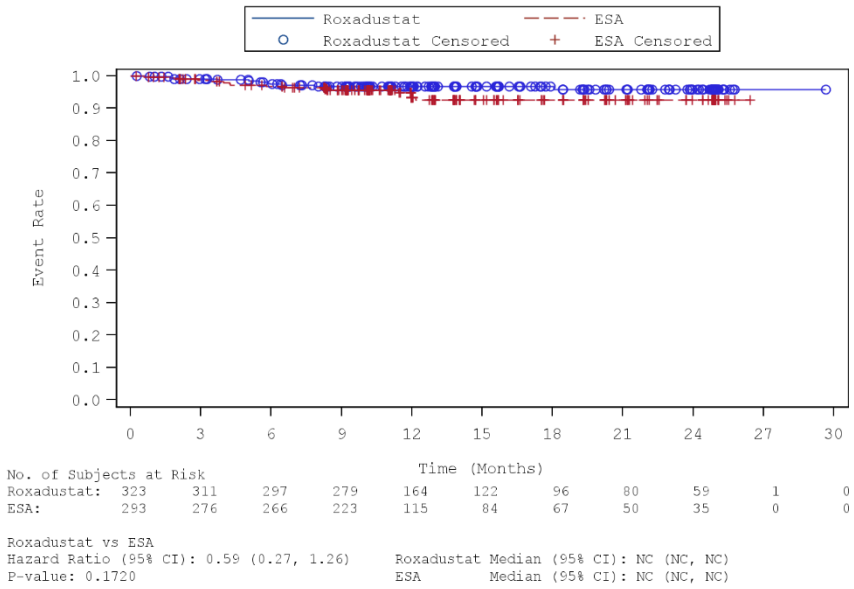


Abbildung Anhang 4G-1382: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

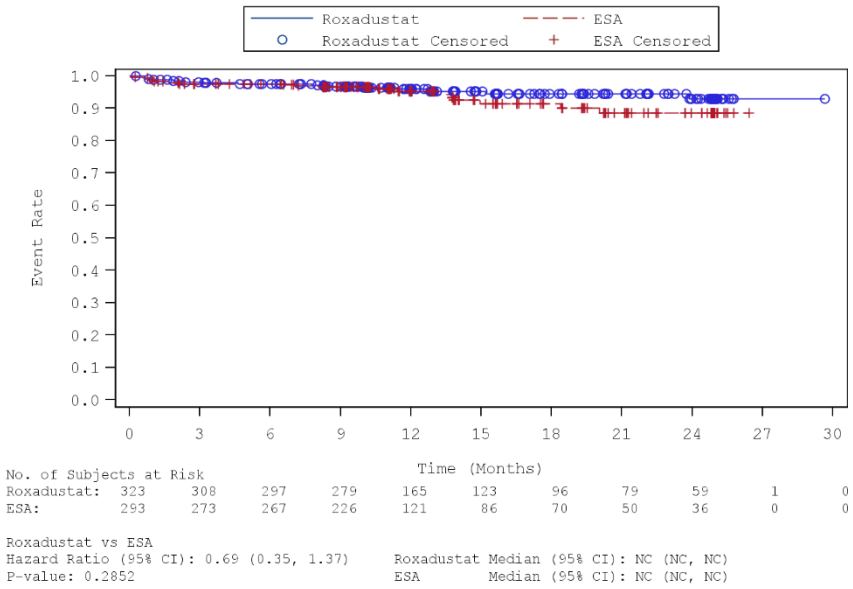


Abbildung Anhang 4G-1383: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

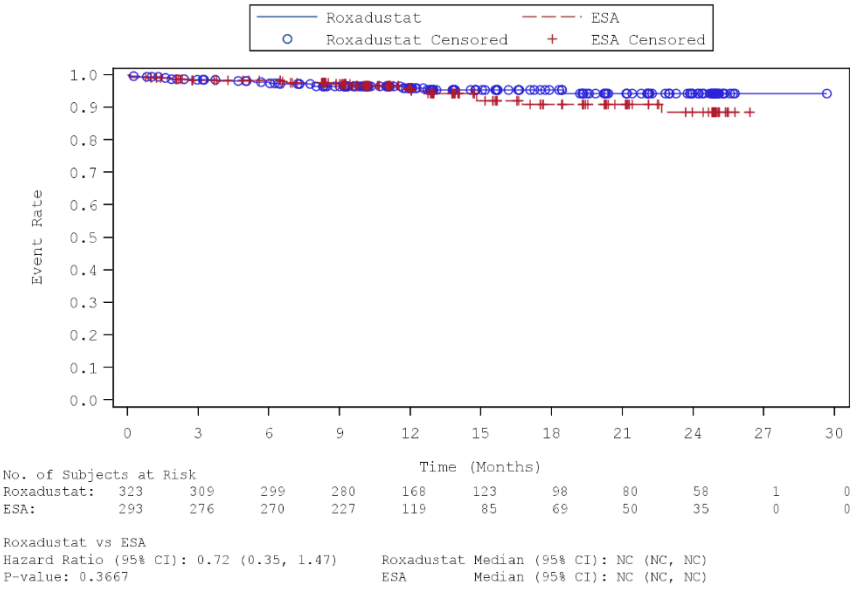


Abbildung Anhang 4G-1384: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

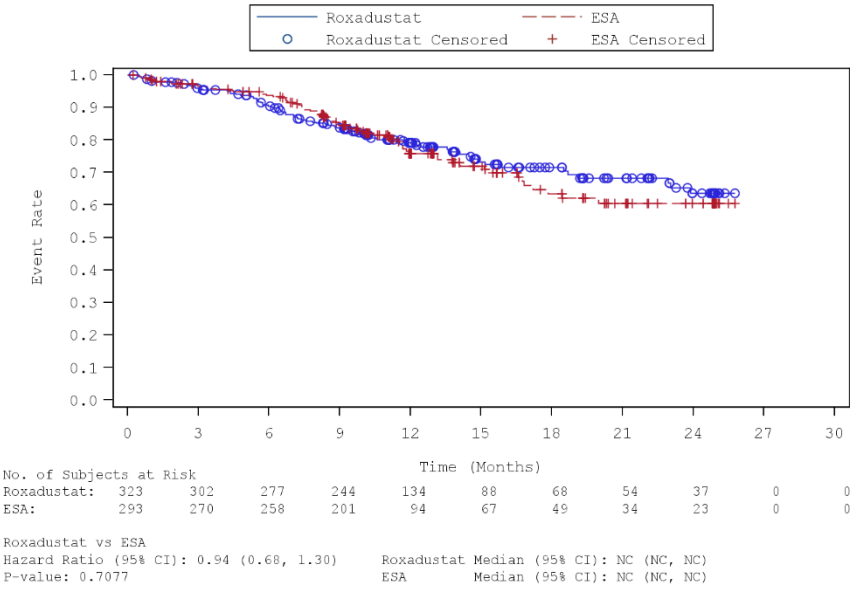


Abbildung Anhang 4G-1385: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

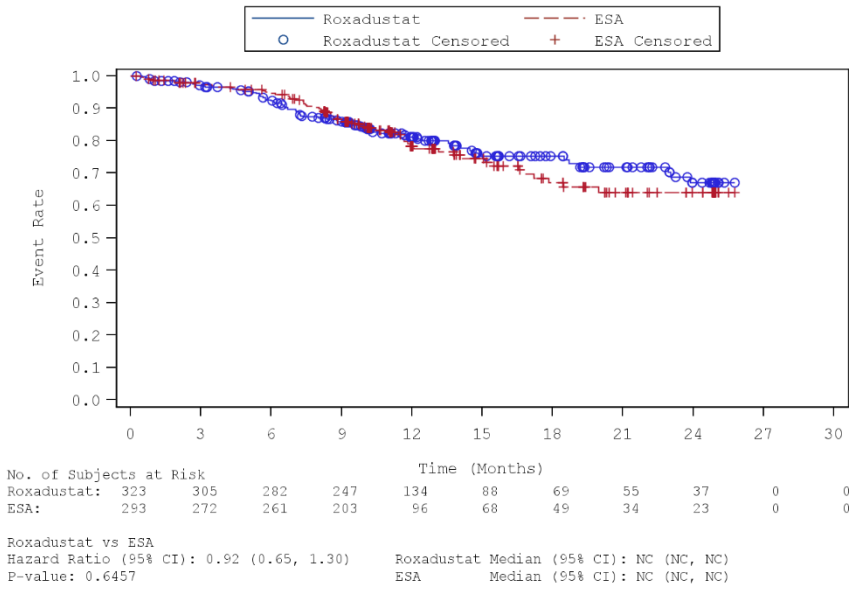


Abbildung Anhang 4G-1386: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

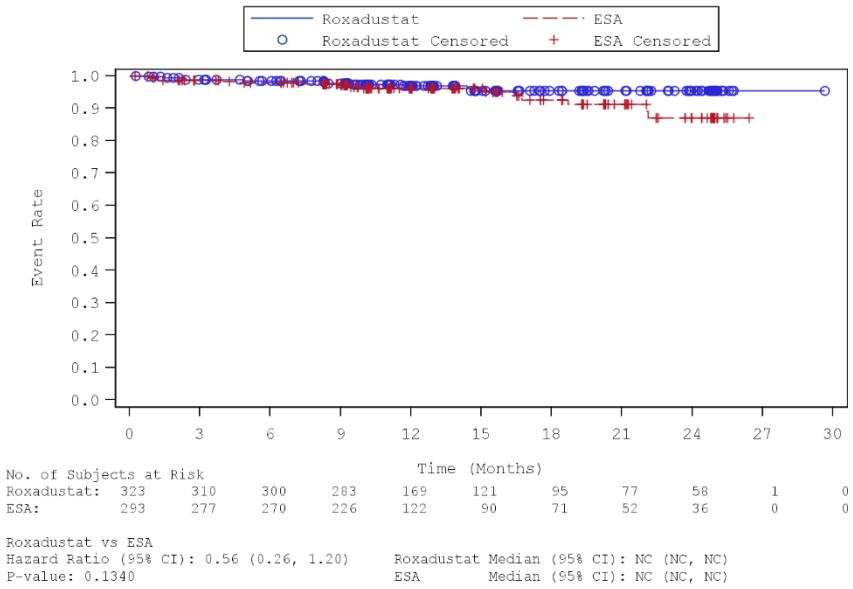


Abbildung Anhang 4G-1387: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

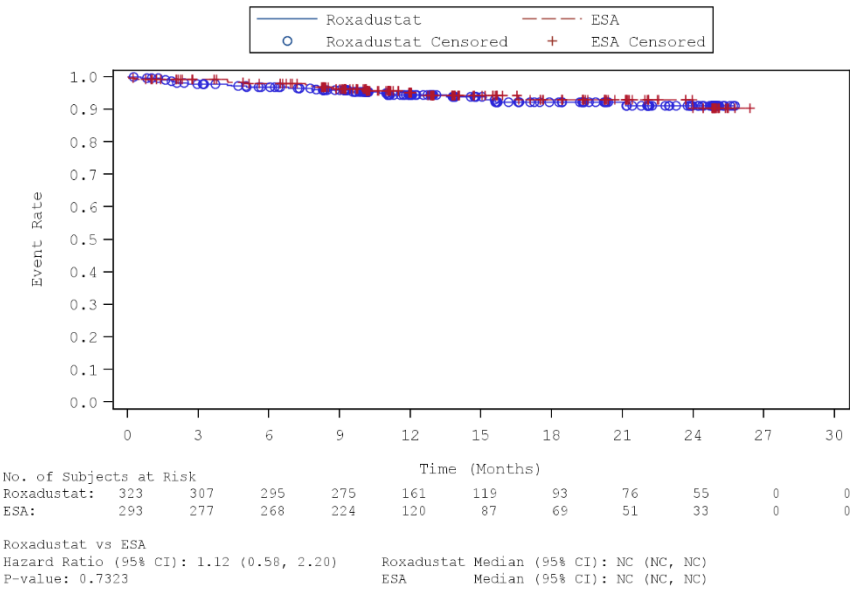


Abbildung Anhang 4G-1388: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

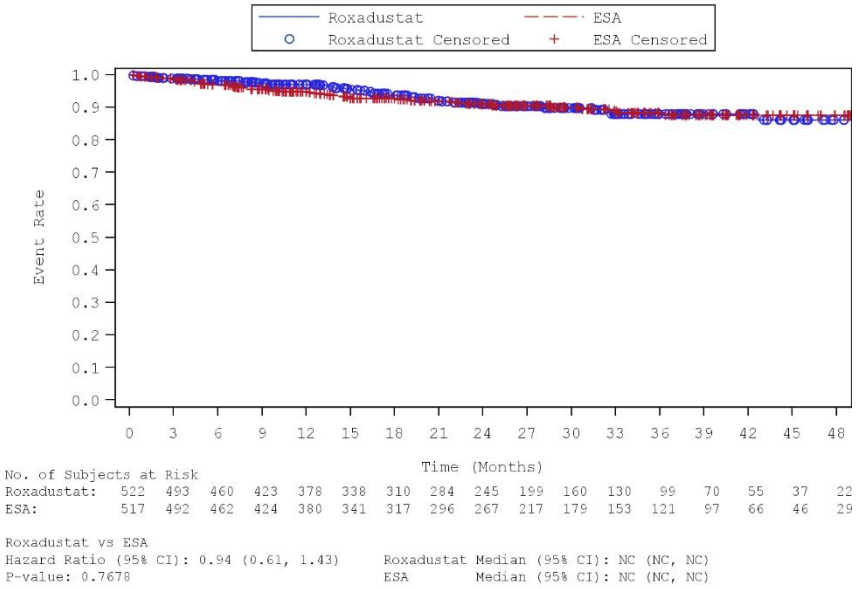


Abbildung Anhang 4G-1389: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

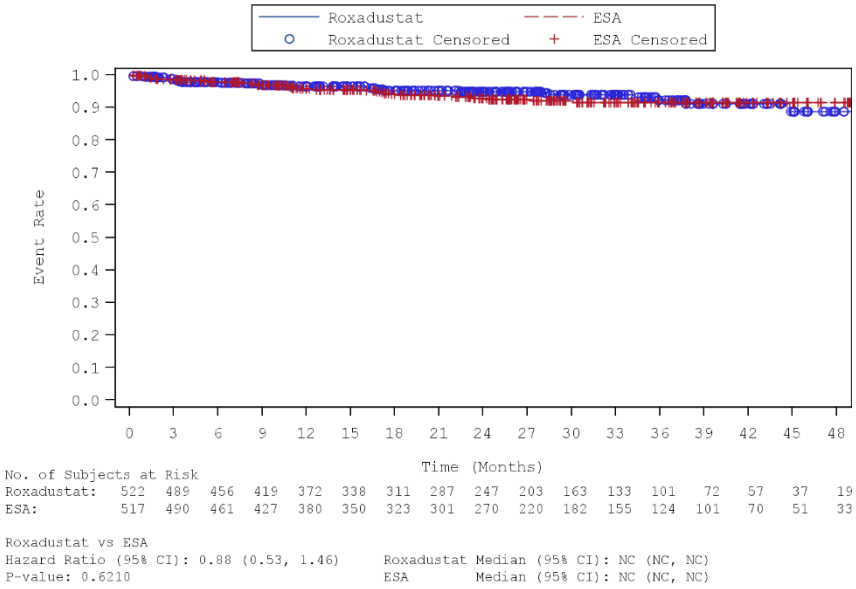


Abbildung Anhang 4G-1390: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

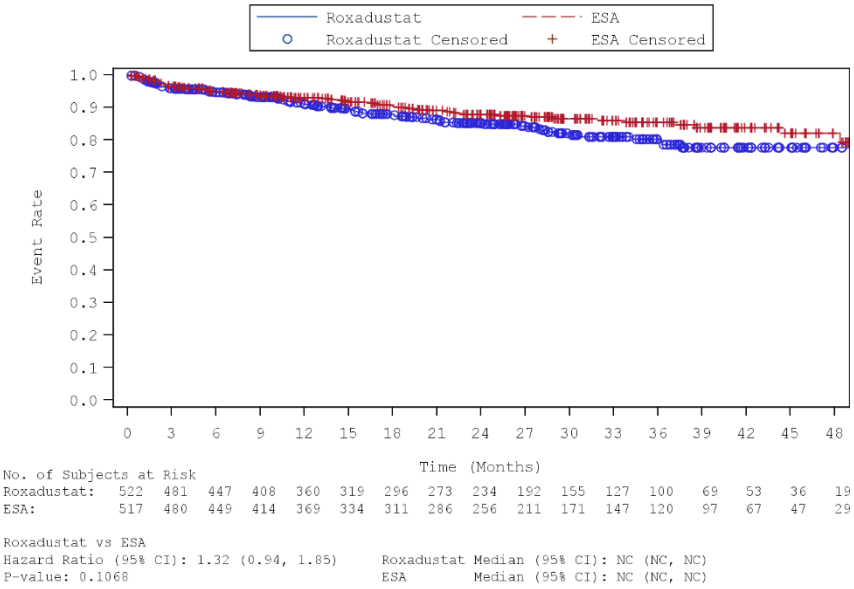


Abbildung Anhang 4G-1391: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

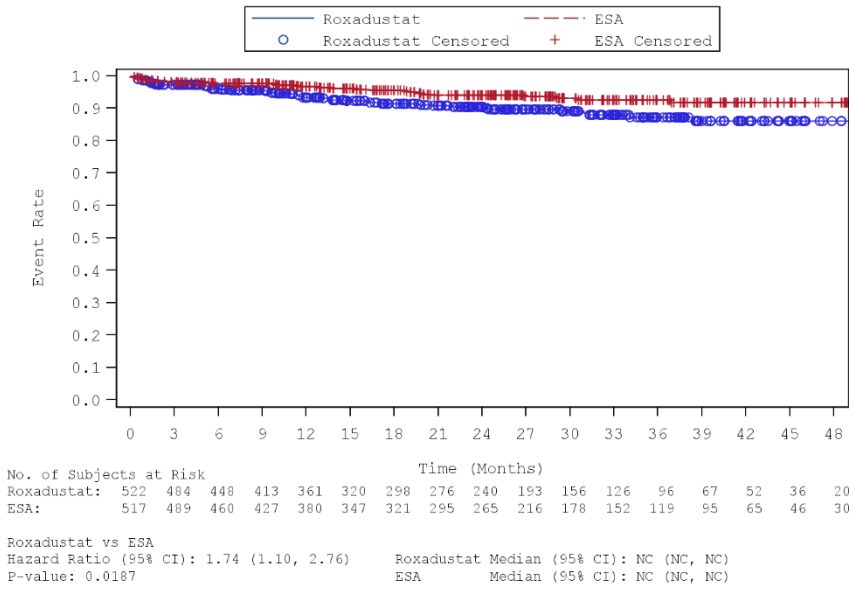


Abbildung Anhang 4G-1392: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

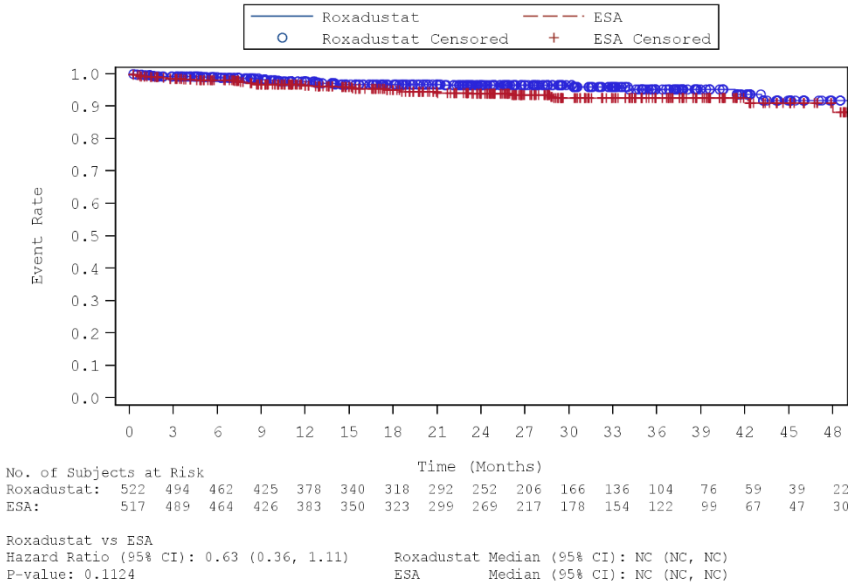


Abbildung Anhang 4G-1393: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

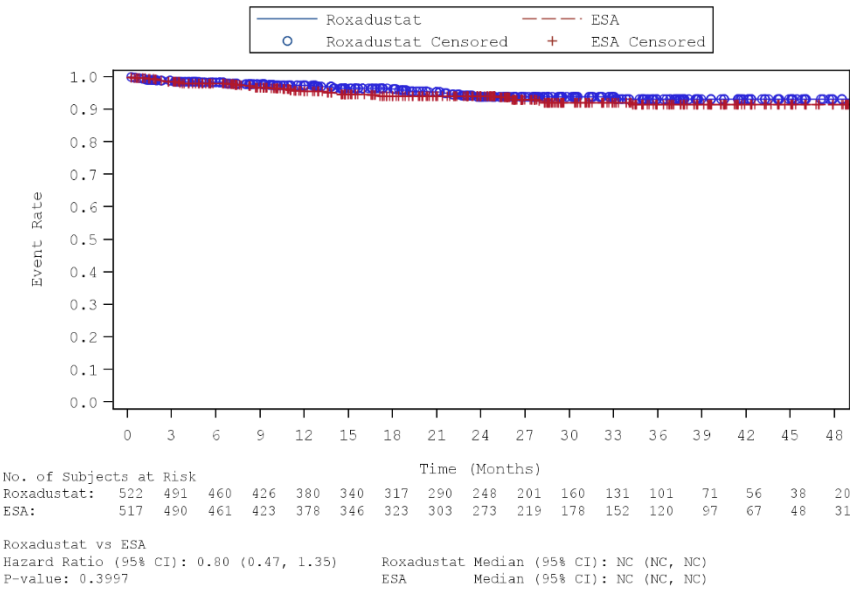


Abbildung Anhang 4G-1394: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

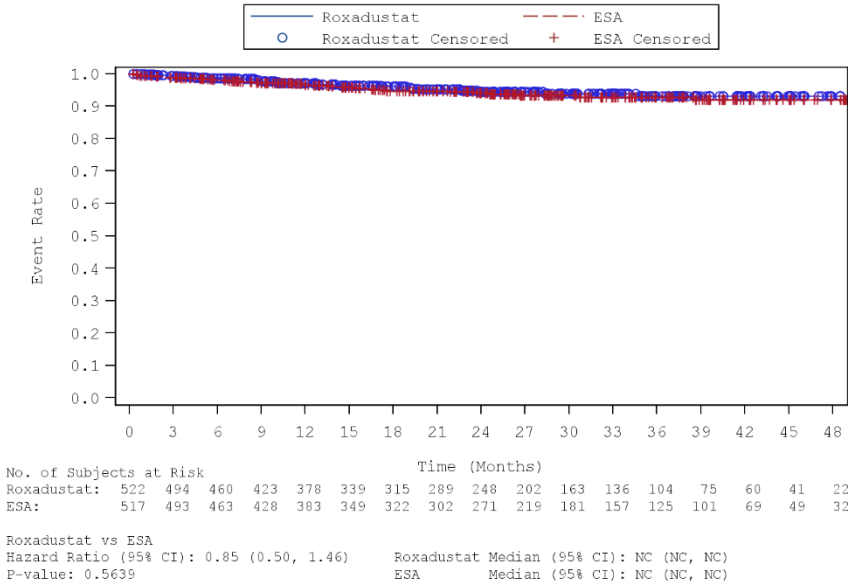


Abbildung Anhang 4G-1395: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

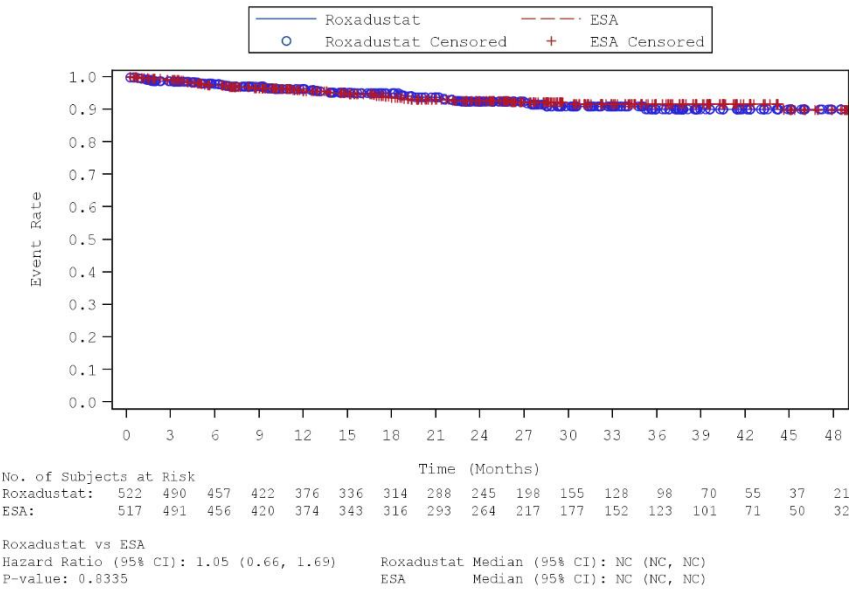


Abbildung Anhang 4G-1396: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

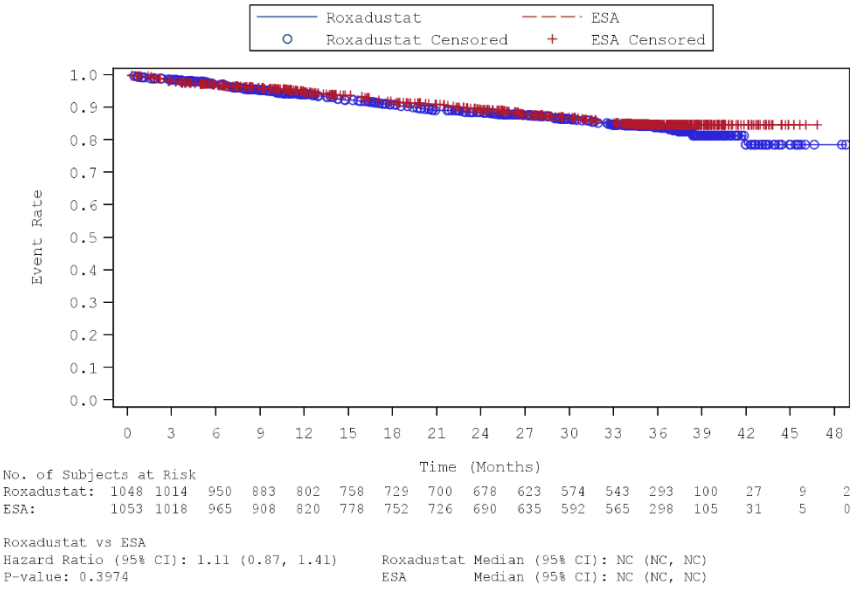


Abbildung Anhang 4G-1397: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

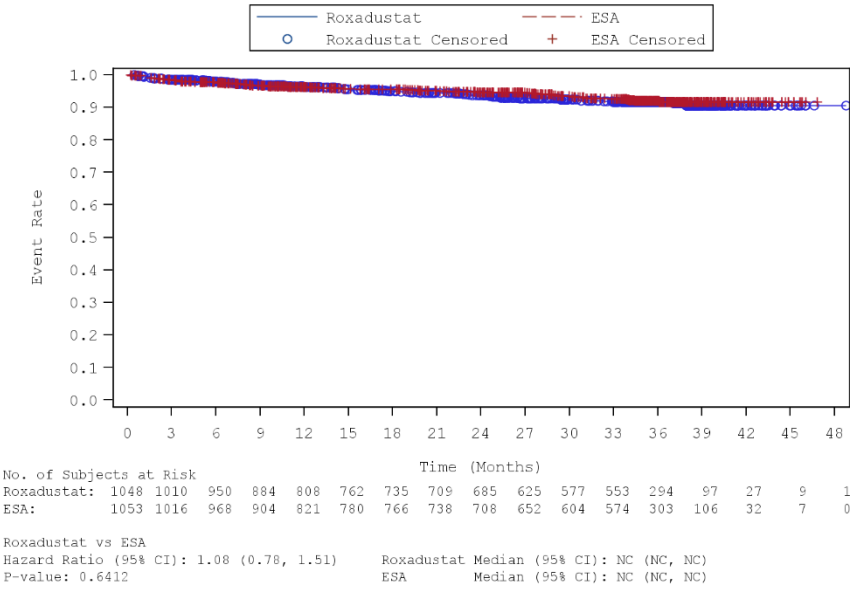


Abbildung Anhang 4G-1398: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

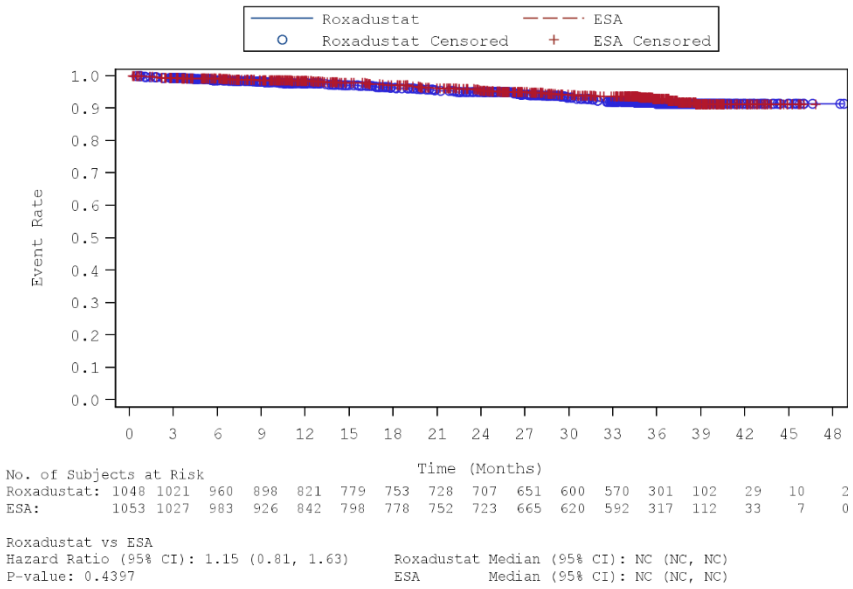


Abbildung Anhang 4G-1399: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

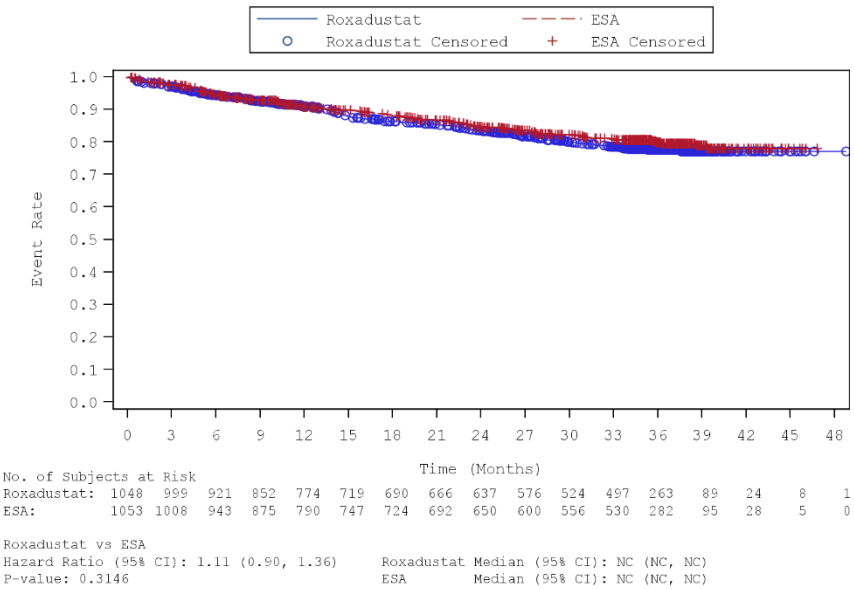


Abbildung Anhang 4G-1400: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

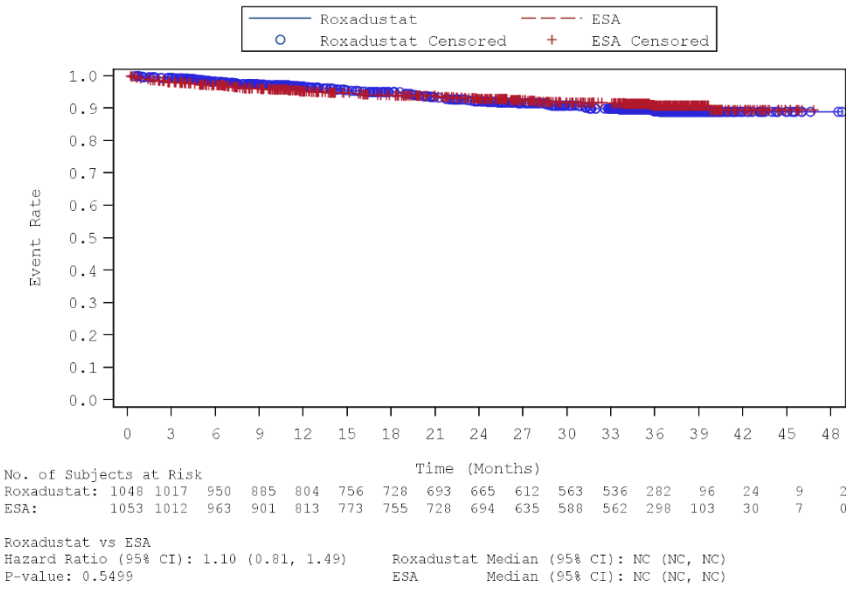


Abbildung Anhang 4G-1401: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

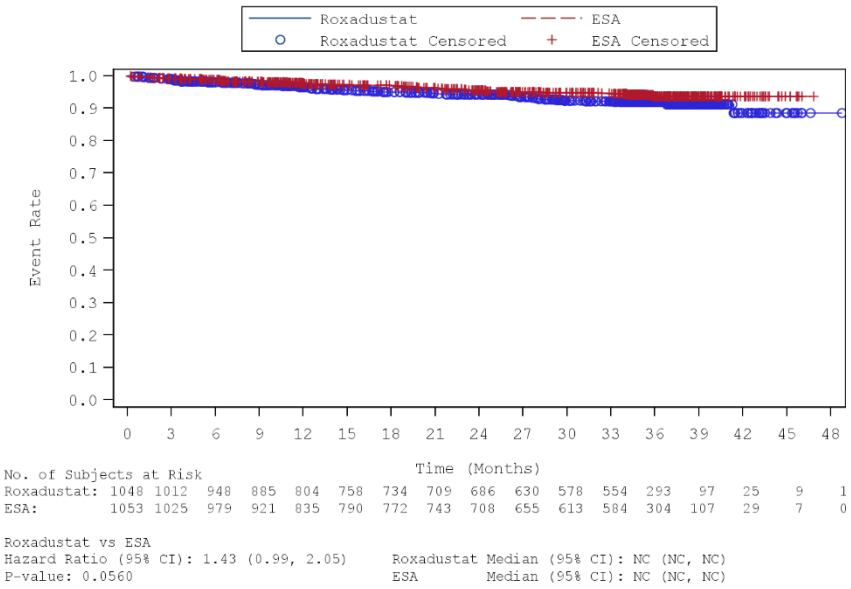


Abbildung Anhang 4G-1402: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

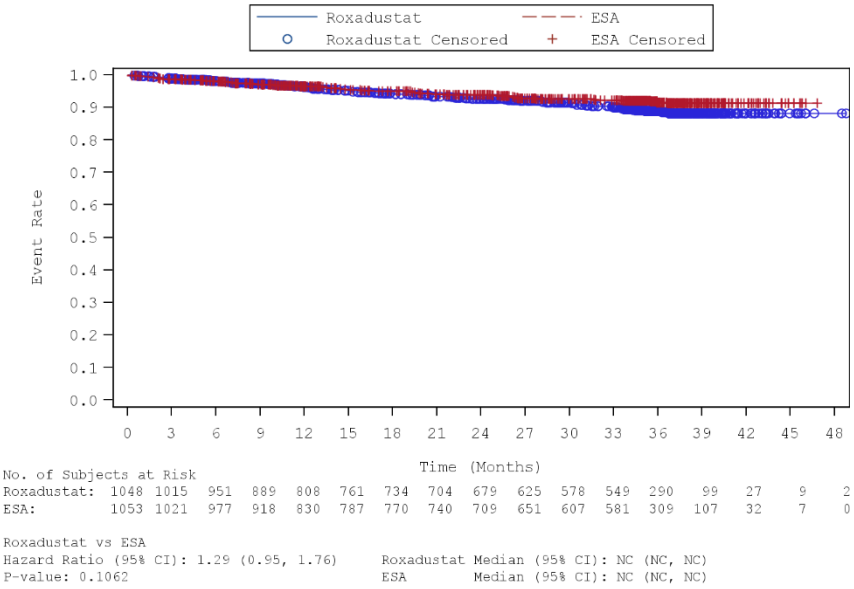


Abbildung Anhang 4G-1403: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

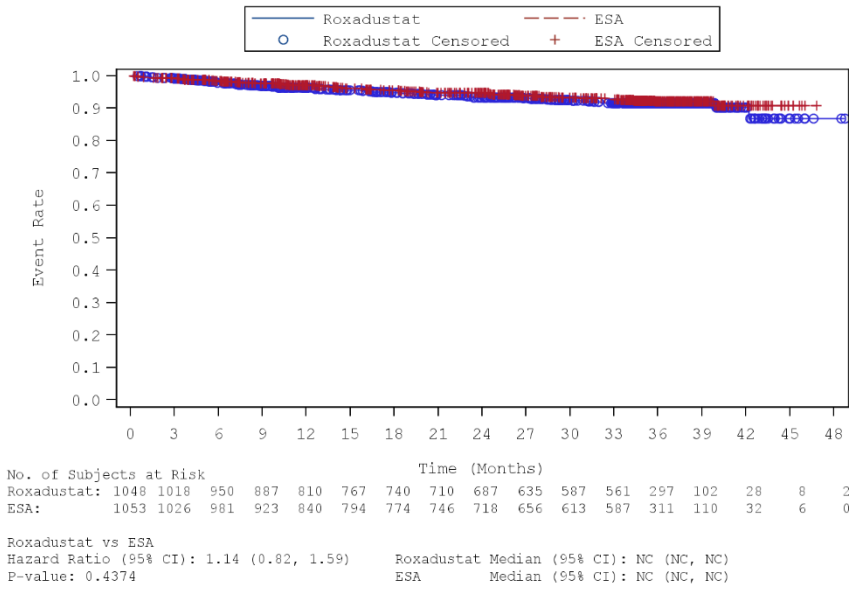


Abbildung Anhang 4G-1404: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

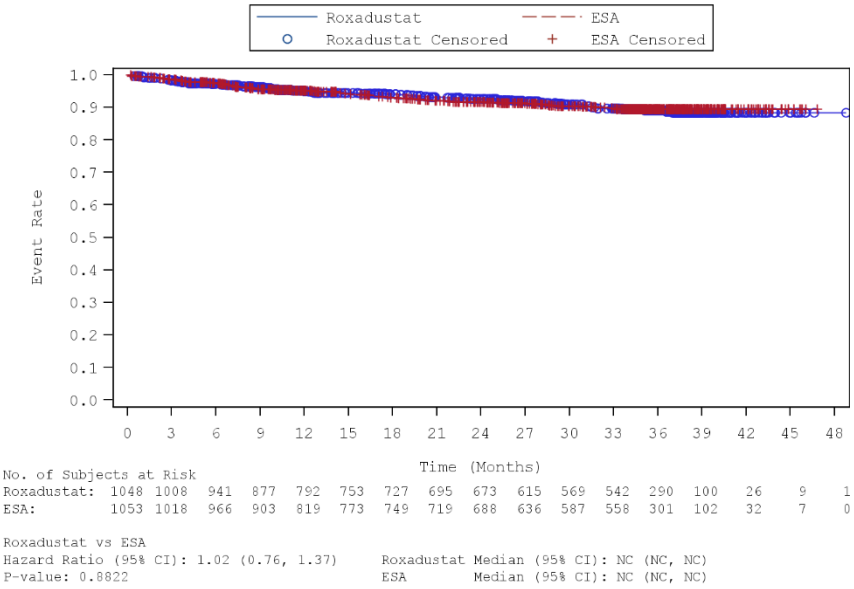


Abbildung Anhang 4G-1405: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

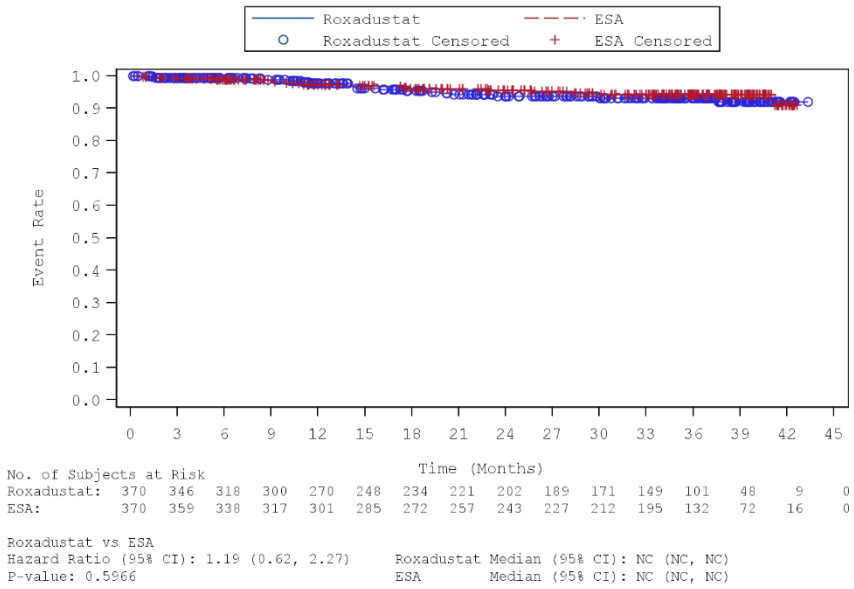


Abbildung Anhang 4G-1406: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

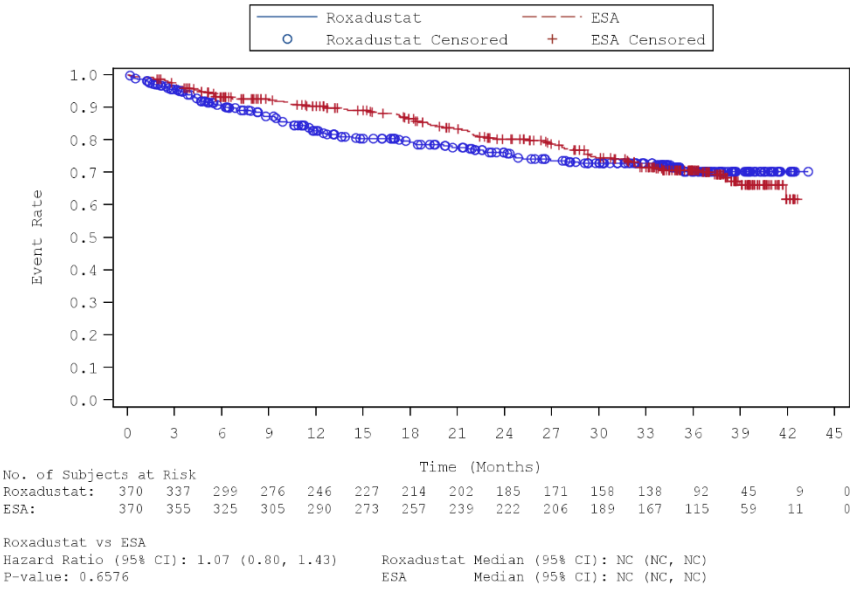


Abbildung Anhang 4G-1407: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

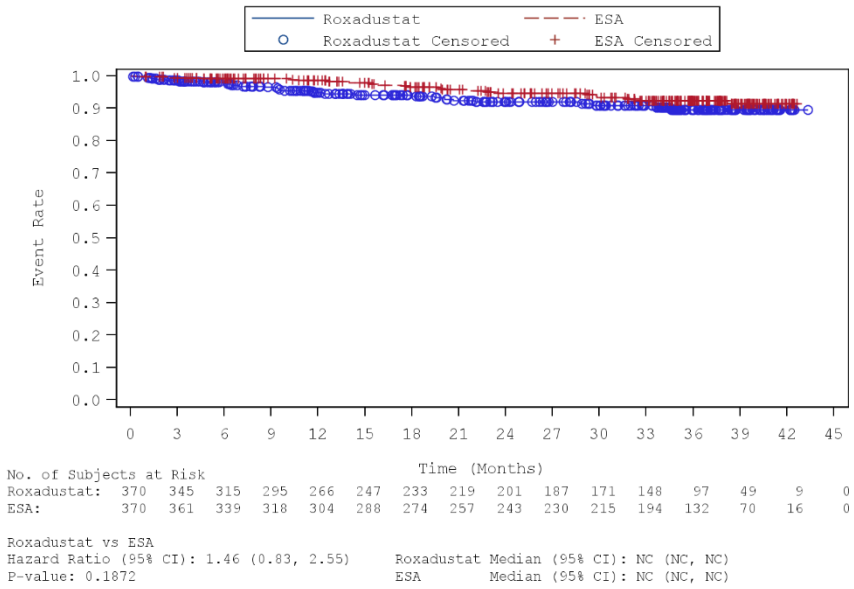


Abbildung Anhang 4G-1408: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

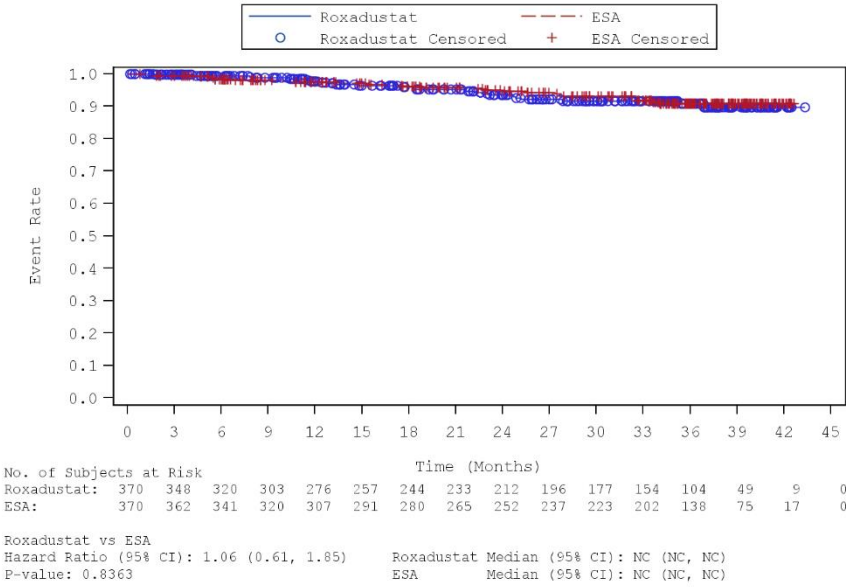


Abbildung Anhang 4G-1409: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

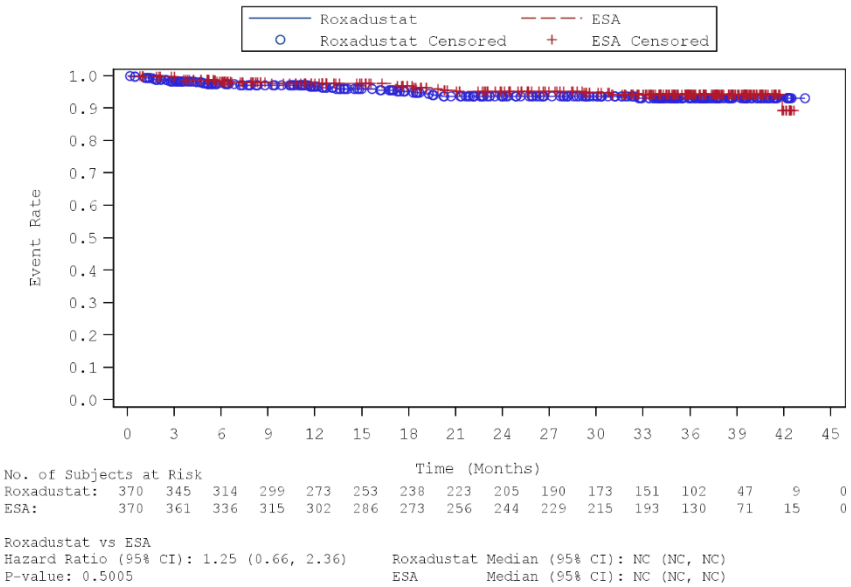


Abbildung Anhang 4G-1410: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

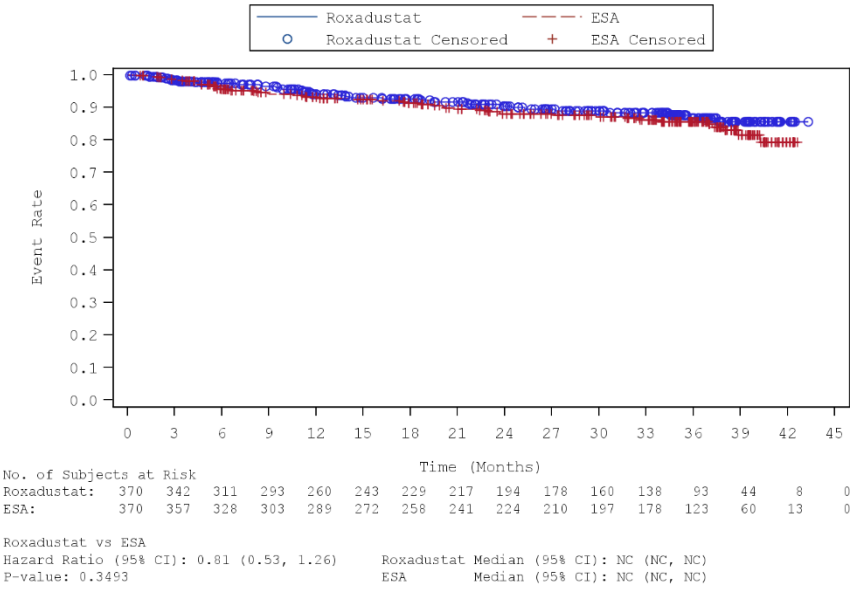


Abbildung Anhang 4G-1411: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

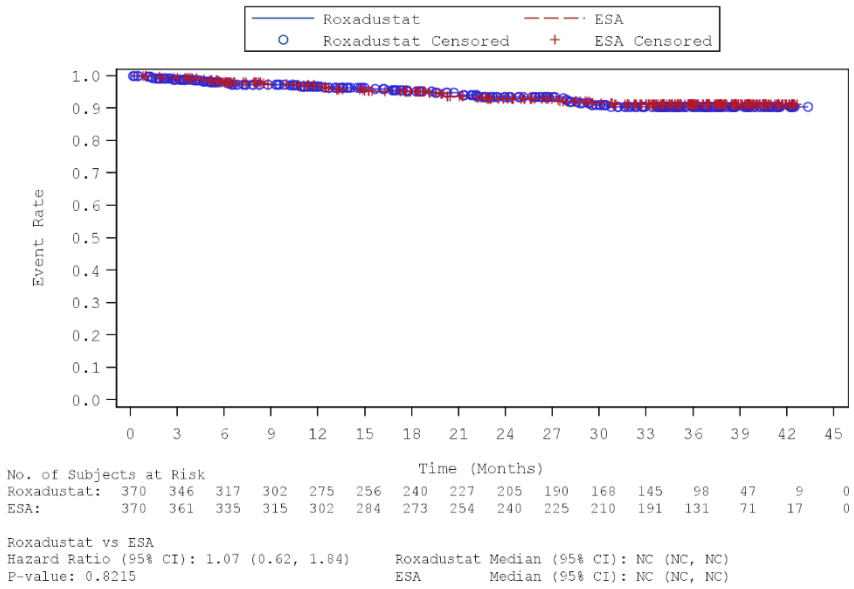


Abbildung Anhang 4G-1412: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

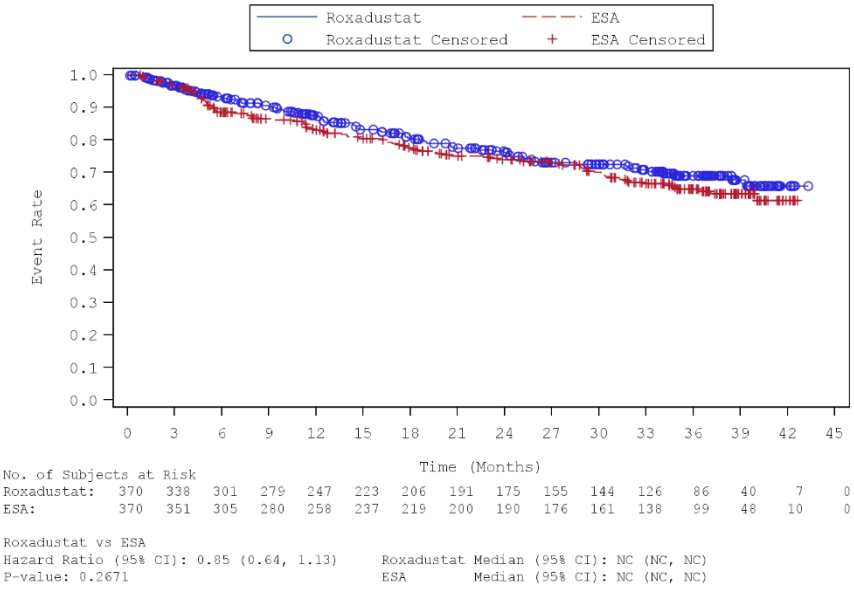


Abbildung Anhang 4G-1413: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

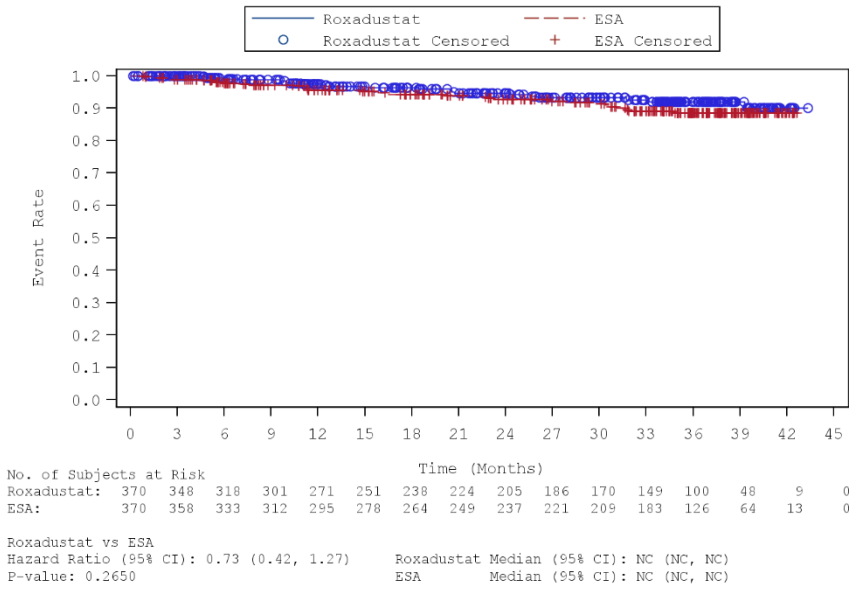


Abbildung Anhang 4G-1414: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

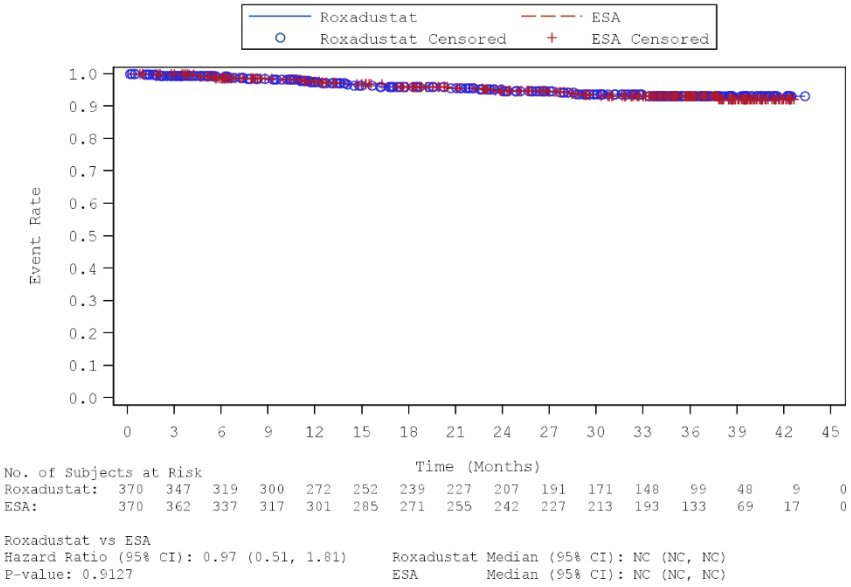


Abbildung Anhang 4G-1415: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

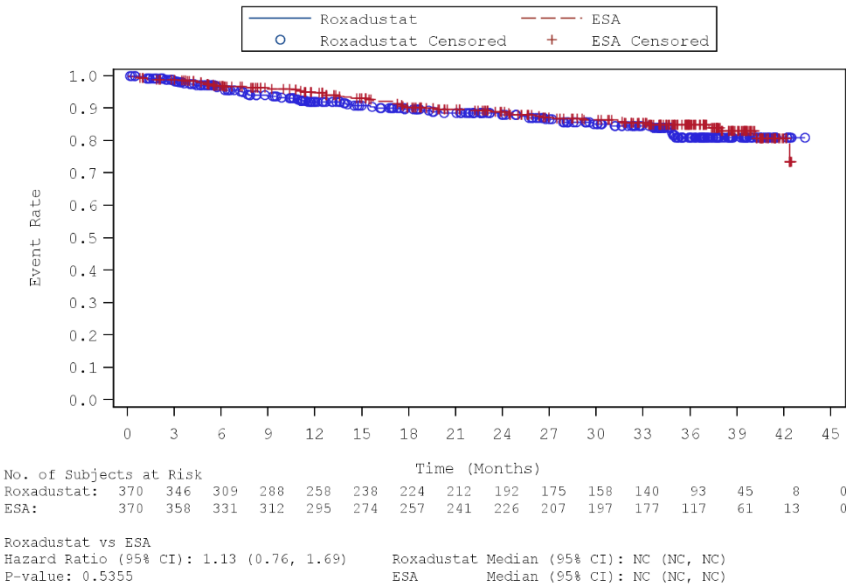


Abbildung Anhang 4G-1416: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

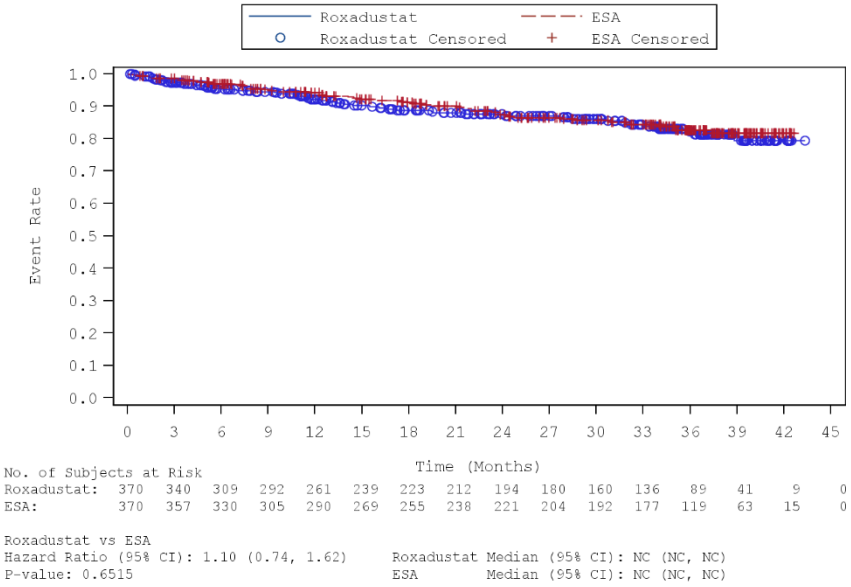


Abbildung Anhang 4G-1417: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

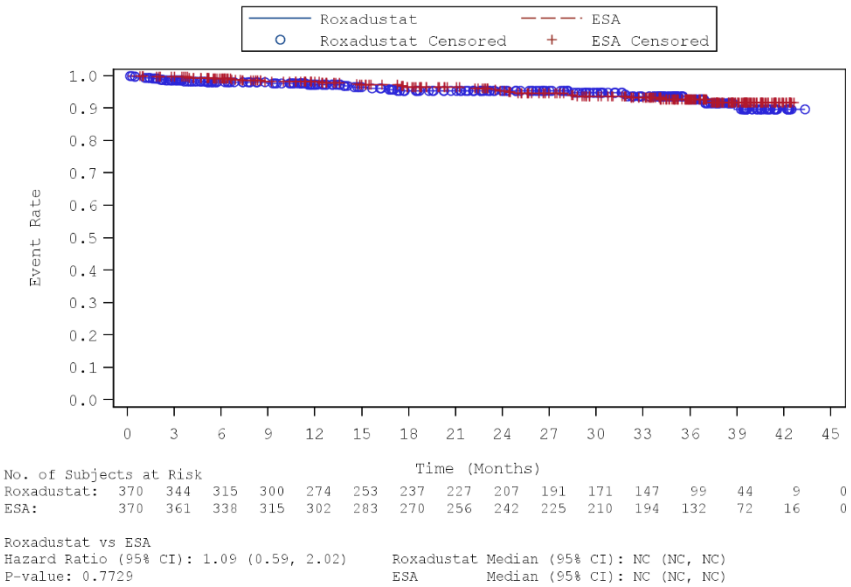


Abbildung Anhang 4G-1418: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

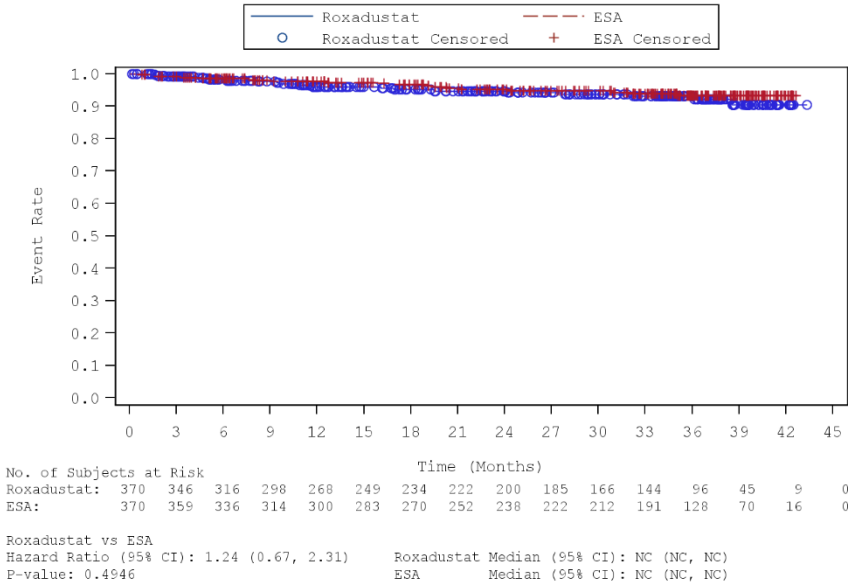


Abbildung Anhang 4G-1419: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

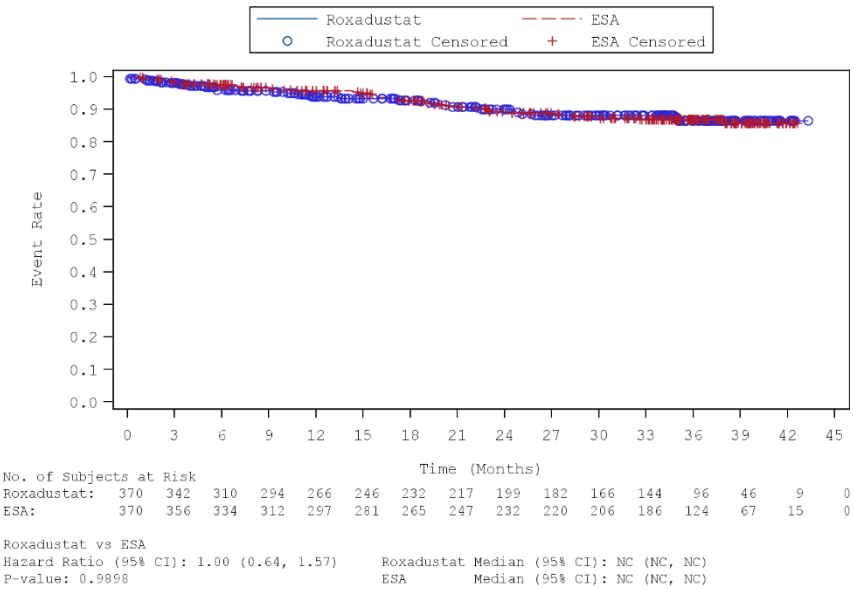


Abbildung Anhang 4G-1420: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

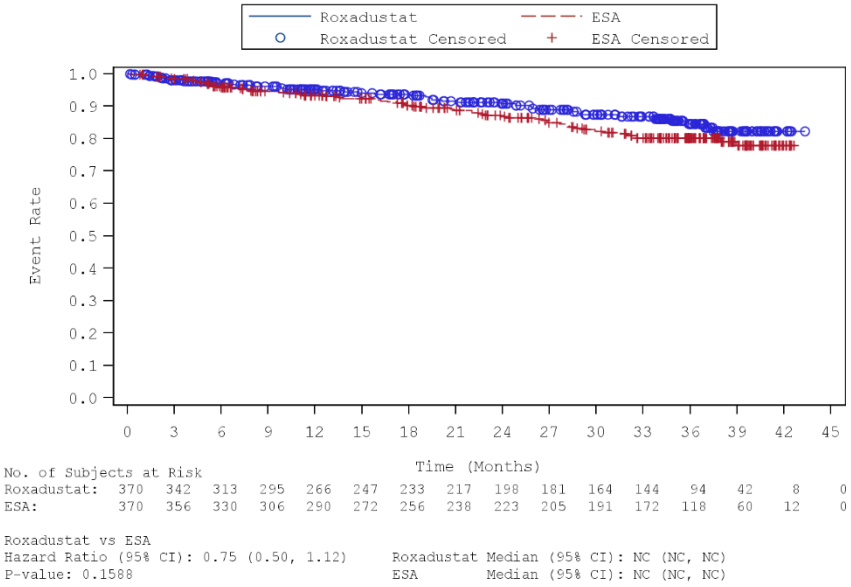


Abbildung Anhang 4G-1421: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

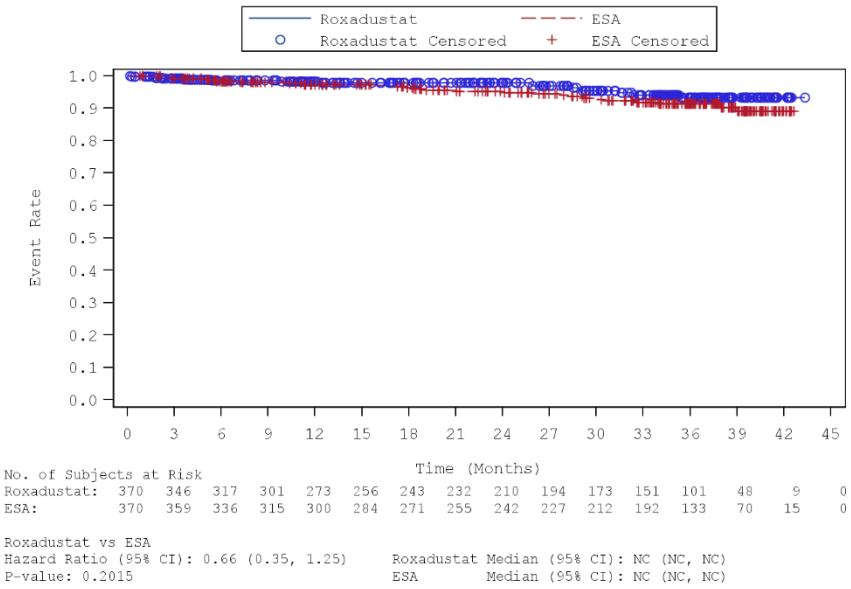


Abbildung Anhang 4G-1422: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

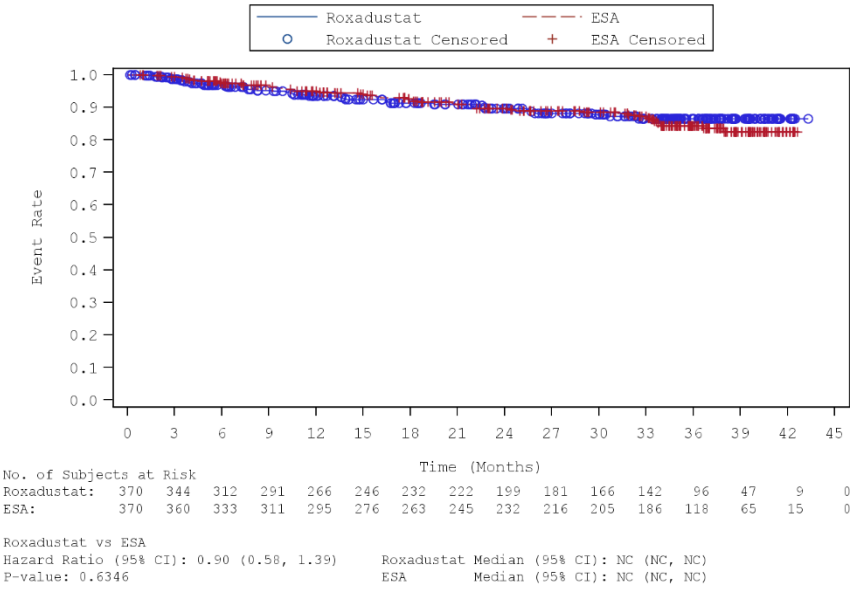


Abbildung Anhang 4G-1423: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

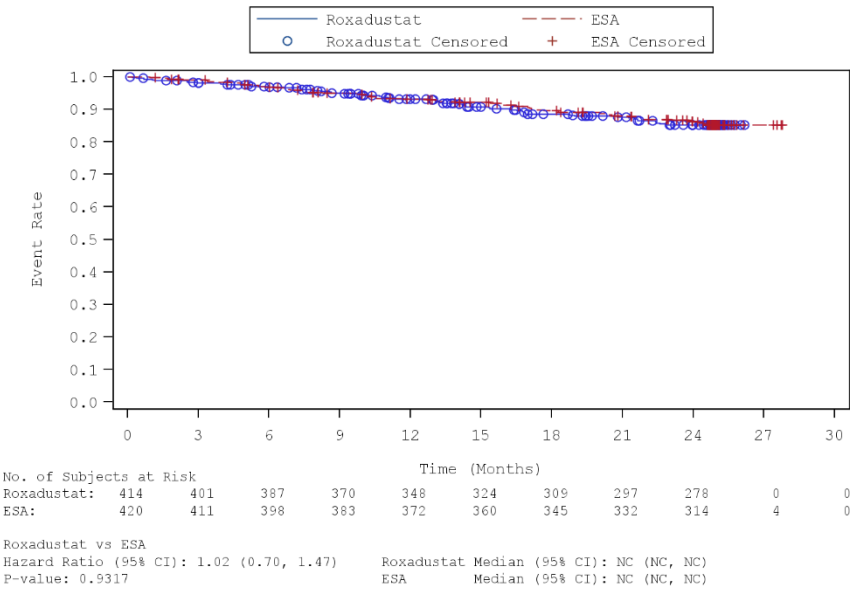


Abbildung Anhang 4G-1424: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

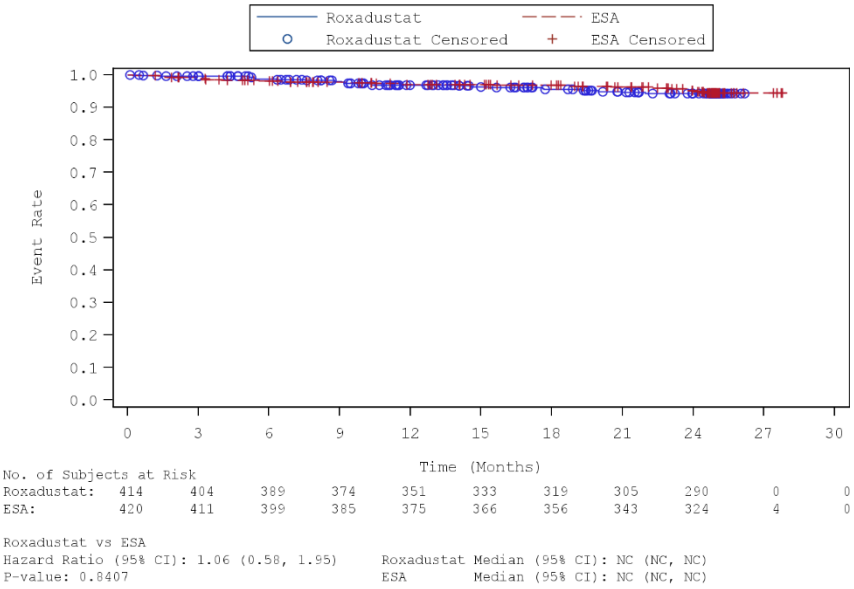


Abbildung Anhang 4G-1425: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

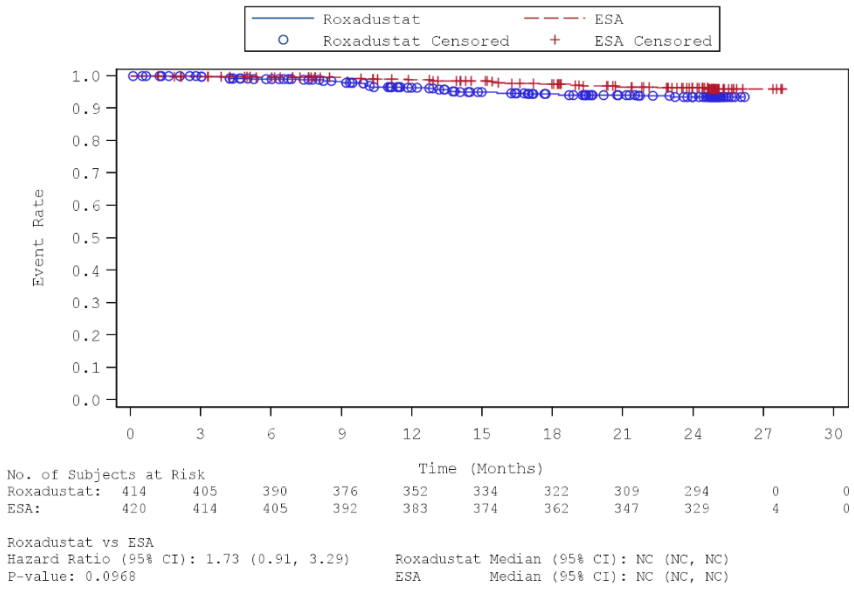


Abbildung Anhang 4G-1426: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

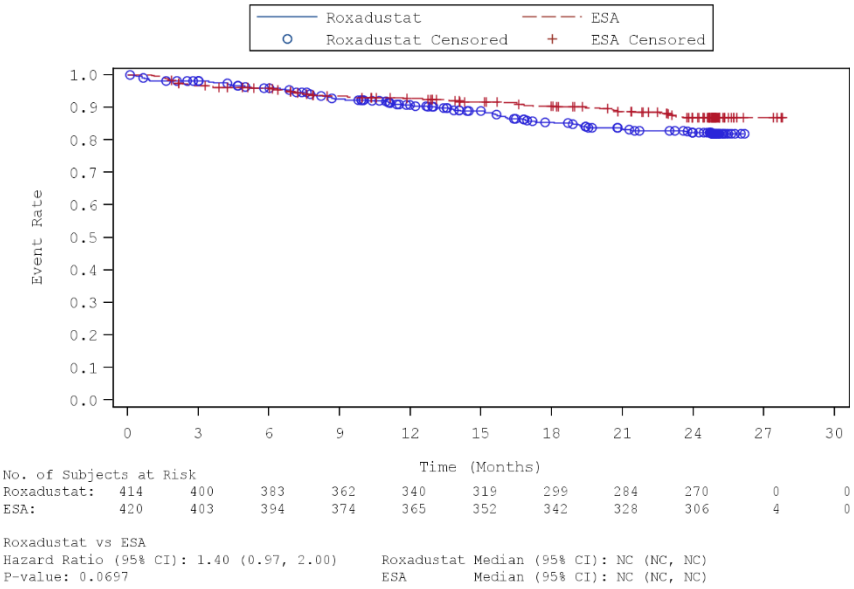


Abbildung Anhang 4G-1427: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

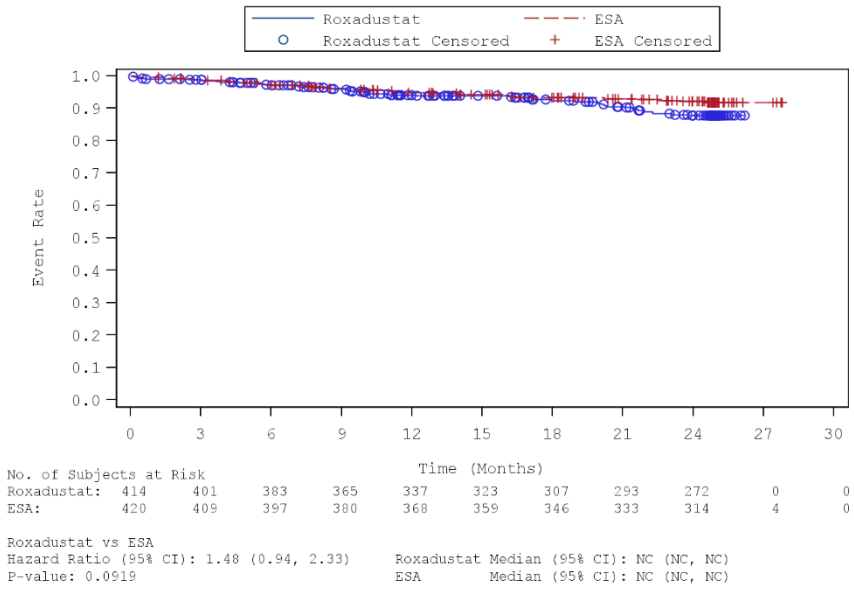


Abbildung Anhang 4G-1428: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

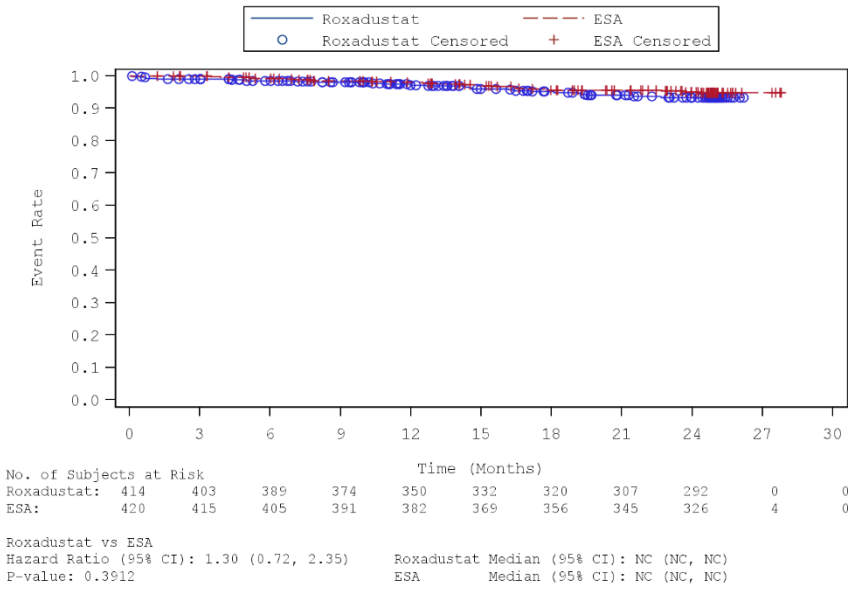


Abbildung Anhang 4G-1429: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

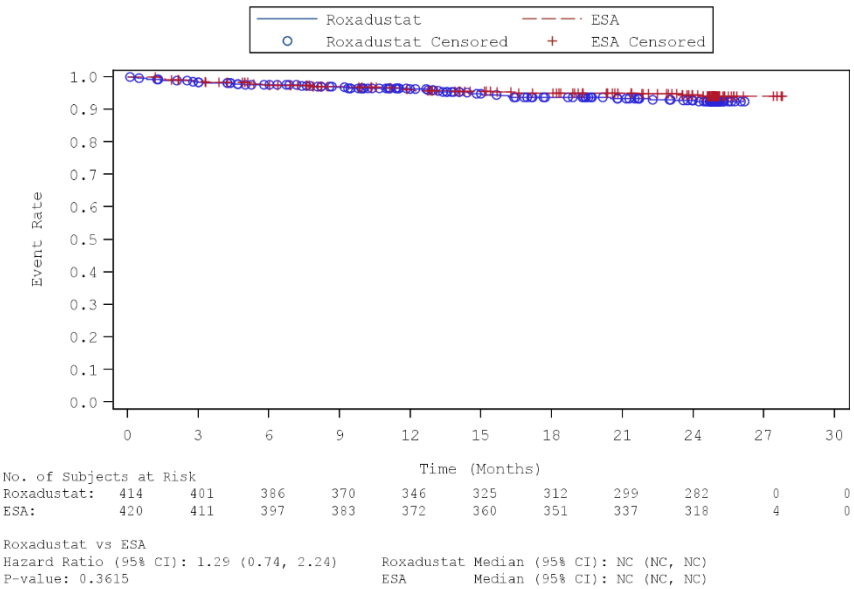


Abbildung Anhang 4G-1430: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

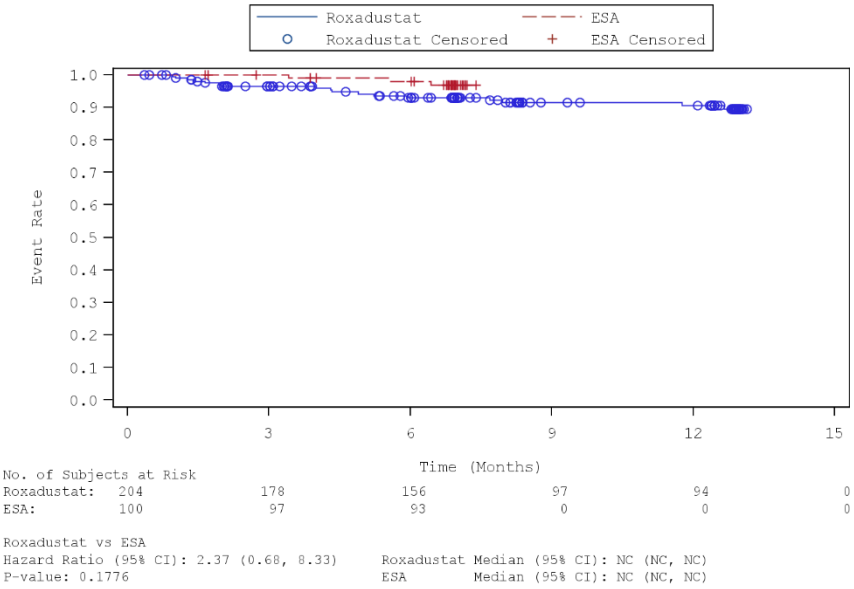


Abbildung Anhang 4G-1431: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

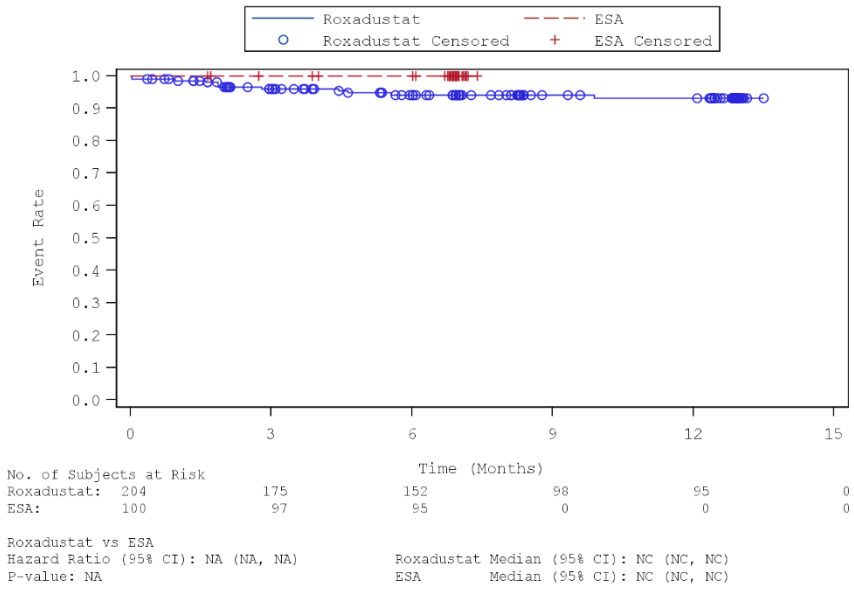


Abbildung Anhang 4G-1432: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

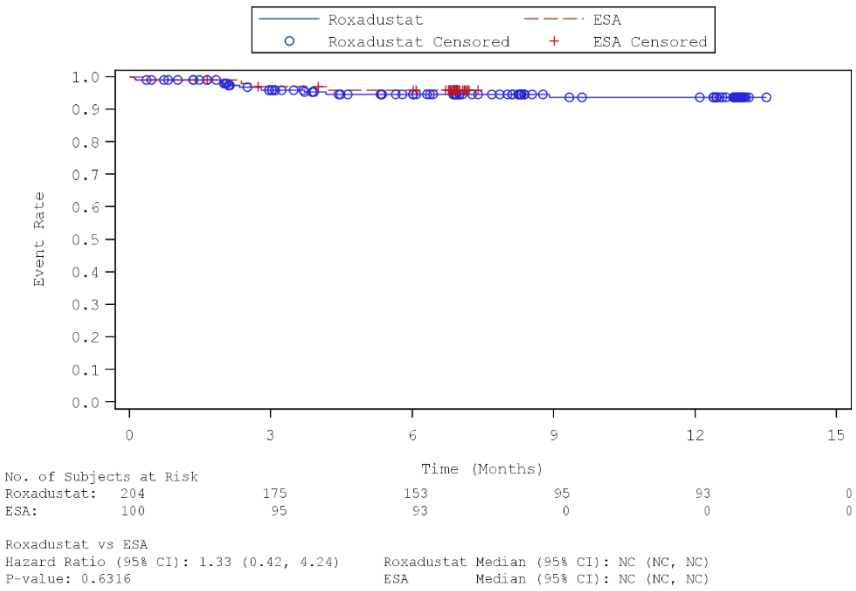


Abbildung Anhang 4G-1433: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches schweres UE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

4G.1.5.9.4 „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)“

Zeit bis zum SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm

Tabelle Anhang 4G-185: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	323	44 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	44 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,60; 1,39] p = 0,676
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	323	26 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,57; 1,74] p = 0,995
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches SUE	323	18 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,46; 1,66] p = 0,670
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	323	72 (22,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	56 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,86; 1,72] p = 0,274
Pneumonie	323	24 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,74; 2,61] p = 0,314
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	323	30 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	21 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,76; 2,32] p = 0,316
Untersuchungen							
Jegliches SUE	323	30 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	30 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,56; 1,53] p = 0,756
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	26 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	25 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,56; 1,67] p = 0,890

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches SUE	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	20 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,64; 2,07] p = 0,641
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jegliches SUE	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	12 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,76; 3,16] p = 0,233
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	323	26 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	23 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,60; 1,84] p = 0,863
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches SUE	323	119 (36,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	119 (40,6)	n. e. [24,0; n. e.]	0,92 [0,71; 1,18] p = 0,493
Terminale Nierenerkrankung	323	109 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	107 (36,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,72; 1,22] p = 0,633
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	22 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,51; 1,66] p = 0,778
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	323	34 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	26 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,72; 2,00] p = 0,484

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-186: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	323	36 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	36 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,50; 1,27] p = 0,350
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,61; 2,20] p = 0,660
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	323	50 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	36 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,76; 1,79] p = 0,487
Pneumonie	323	20 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	11 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,71; 3,09] p = 0,299
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	15 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,62; 2,31] p = 0,589
Untersuchungen							
Jegliches SUE	323	25 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	23 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,52; 1,63] p = 0,781
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	22 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,55; 1,93] p = 0,919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches SUE	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,49; 1,86] p = 0,899
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	323	19 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	19 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,44; 1,57] p = 0,567

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches SUE	323	96 (29,7)	n. e. [22,9; n. e.]	293	84 (28,7)	20,4 [17,4; n. e.]	0,96 [0,72; 1,29] p = 0,807
Terminale Nierenerkrankung	323	88 (27,2)	n. e. [23,0; n. e.]	293	77 (26,3)	n. e. [18,5; n. e.]	0,96 [0,70; 1,30] p = 0,776
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	323	13 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	16 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,32; 1,40] p = 0,289
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	323	28 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	293	18 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,72; 2,37] p = 0,372

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-187: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliches SUE	131	9 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	6 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,56; 4,46] p = 0,381
Chronische Nierenerkrankung	131	7 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	131	4 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,84 [0,54; 6,27] p = 0,333

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle Anhang 4G-188: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) SOC PT	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	522	45 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	49 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,63; 1,41] p = 0,763
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	522	36 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	39 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,61; 1,51] p = 0,850
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	522	100 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	87 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,90; 1,60] p = 0,209
Pneumonie	522	31 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	26 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,74; 2,10] p = 0,404
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	522	65 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	45 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [1,04; 2,22] p = 0,031

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	522	39 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	21 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,14; 3,31] p = 0,014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches SUE	522	19 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	32 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,35; 1,08] p = 0,091
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	522	34 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	35 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,62; 1,61] p = 0,994
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	522	23 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	32 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,43; 1,26] p = 0,260
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	522	38 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	517	38 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,65; 1,61] p = 0,910

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-189: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
SOC **PT**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	1.048	181 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	179 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,84; 1,27] p = 0,760
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	1.048	122 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	118 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,83; 1,37] p = 0,624
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches SUE	1.048	90 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	75 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,91; 1,69] p = 0,166
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	1.048	302 (28,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	298 (28,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,89; 1,22] p = 0,635
Pneumonie	1.048	85 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	87 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,75; 1,36] p = 0,952
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	1.048	150 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	139 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,87; 1,39] p = 0,411
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches SUE	1.048	119 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	78 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,20; 2,12] p = 0,001
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	1.048	120 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	95 (9,0)	n. e. [44,9; n. e.]	1,31 [1,00; 1,72] p = 0,046

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	1.048	90 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	98 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,71; 1,25] p = 0,684
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	1.048	131 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1.053	135 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,78; 1,26] p = 0,927

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-190: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliches SUE	370	24 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	28 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,56; 1,67] p = 0,899
Anämie	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,58; 2,04] p = 0,787
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	370	92 (24,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	110 (29,7)	n. e. [41,9; n. e.]	0,95 [0,72; 1,25] p = 0,693
Akuter Myokardinfarkt	370	31 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,78; 2,18] p = 0,321

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzstillstand	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,58; 1,78] p = 0,954
Stauungs-insuffizienz	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	23 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,63; 2,01] p = 0,681
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	56 (15,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,57; 1,26] p = 0,416
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches SUE	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	30 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,90; 2,34] p = 0,123
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	370	115 (31,1)	n. e. [39,3; n. e.]	370	128 (34,6)	n. e. [37,6; n. e.]	0,98 [0,76; 1,26] p = 0,852
Pneumonie	370	32 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	39 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,57; 1,46] p = 0,713
Sepsis	370	21 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	25 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,53; 1,70] p = 0,866
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	370	65 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	61 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,84; 1,69] p = 0,320
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliches SUE	370	62 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	60 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,81; 1,65] p = 0,423
Überwässerung	370	25 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,61; 1,82] p = 0,846
Hyperkaliämie	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	26 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,66; 1,95] p = 0,652

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliches SUE	370	13 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	20 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,36; 1,46] p = 0,372
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	370	47 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	55 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,65; 1,41] p = 0,821
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	370	42 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	69 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,45; 0,98] p = 0,037
Akute respiratorische Insuffizienz	370	16 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	27 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,37; 1,27] p = 0,233
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	370	47 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	54 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,66; 1,45] p = 0,915
Hypotonie	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	370	19 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,60; 2,15] p = 0,687

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-191: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen							
Jegliches SUE	414	64 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	69 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,70; 1,39] p = 0,956
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliches SUE	414	27 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	27 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,63; 1,82] p = 0,809
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliches SUE	414	30 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	20 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,92; 2,86] p = 0,094
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	414	90 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	65 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [1,09; 2,05] p = 0,014
Pneumonie	414	16 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,43; 1,57] p = 0,542
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	414	59 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	53 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,82; 1,73] p = 0,356
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	414	29 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	16 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [1,07; 3,62] p = 0,030
Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliches SUE	414	18 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	23 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,45; 1,55] p = 0,567

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliches SUE	414	28 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	21 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,82; 2,54] p = 0,202
Gefäßerkrankungen							
Jegliches SUE	414	33 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	420	30 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,71; 1,91] p = 0,551

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-192: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliches SUE	204	12 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	3 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,44; 6,06] p = 0,459
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	204	11 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	100	5 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,29; 2,66] p = 0,817

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-193: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliches SUE	150	11 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	152	10 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,50; 2,77] p = 0,709

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-194: Ergebnisse für „Zeit bis zum SUE“ (on-study) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 **SOC** **PT**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
In keiner SOC traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mind. einem Studienarm auf.							

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um Bindungen zwischen Ereigniszeitpunkten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 12,5 % (65/522) der Patienten ein jegliches SUE in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, sowie 8,7 % (45/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem SUE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,52 (95 %-KI [1,04; 2,22], p = 0,031) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 7,5 % (39/522) der Patienten ein schwerwiegendes PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel, sowie 4,1 % (21/517) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,95 (95 %-KI [1,14; 3,31], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 11,4 % (119/1.048) der Patienten ein jegliches SUE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie 7,4 % (78/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem SUE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,59 (95 %-KI [1,20; 2,12], p = 0,001) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 11,5 % (120/1.048) der Patienten ein jegliches SUE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie 9,0 % (95/1.053) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem SUE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,31 (95 %-KI [1,00; 1,72], p = 0,046) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 11,4 % (42/370) der Patienten ein jegliches SUE in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, sowie 18,6 % (69/370) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem SUE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95 %-KI [0,45; 0,98], p = 0,037) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 21,7 % (90/414) der Patienten ein jegliches SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 15,5 % (65/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zu jeglichem SUE in der SOC wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,49 (95 %-KI [1,09; 2,05], p = 0,014) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 7,0 % (29/414) der Patienten ein schwerwiegendes PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel, sowie 3,8 % (16/420) der Patienten im ESA-Arm. Die mediane Zeit bis zum PT Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel wurde weder in der Roxadustat-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 1,96 (95 %-KI [1,07; 3,62], p = 0,030) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

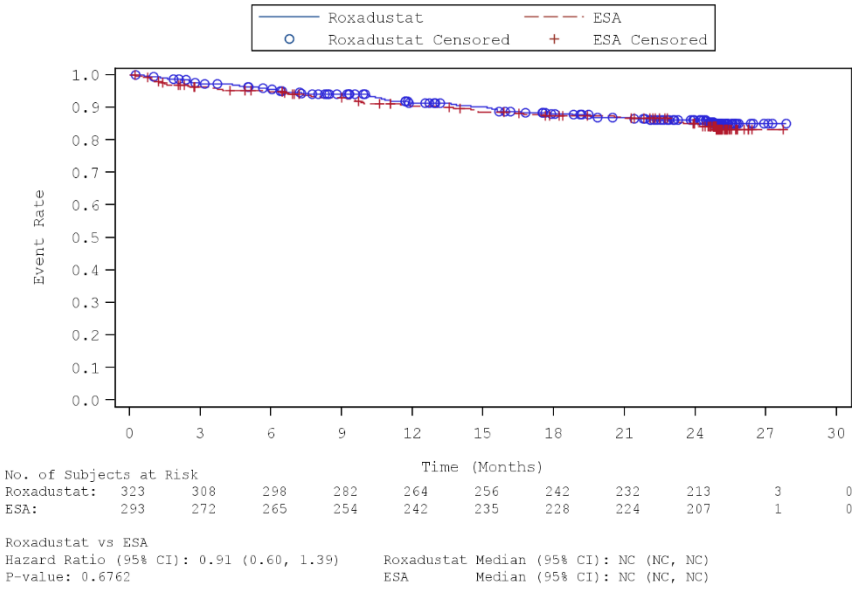


Abbildung Anhang 4G-1434: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

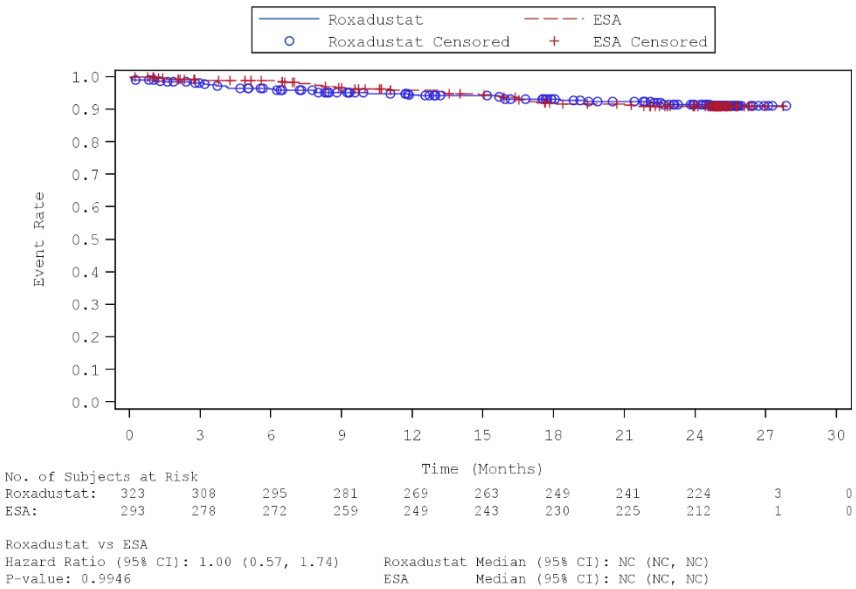


Abbildung Anhang 4G-1435: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

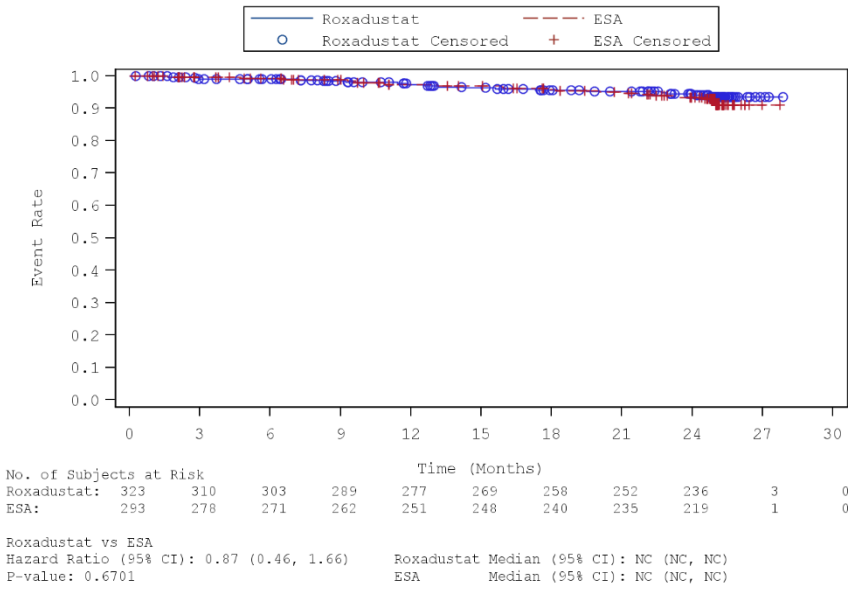


Abbildung Anhang 4G-1436: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

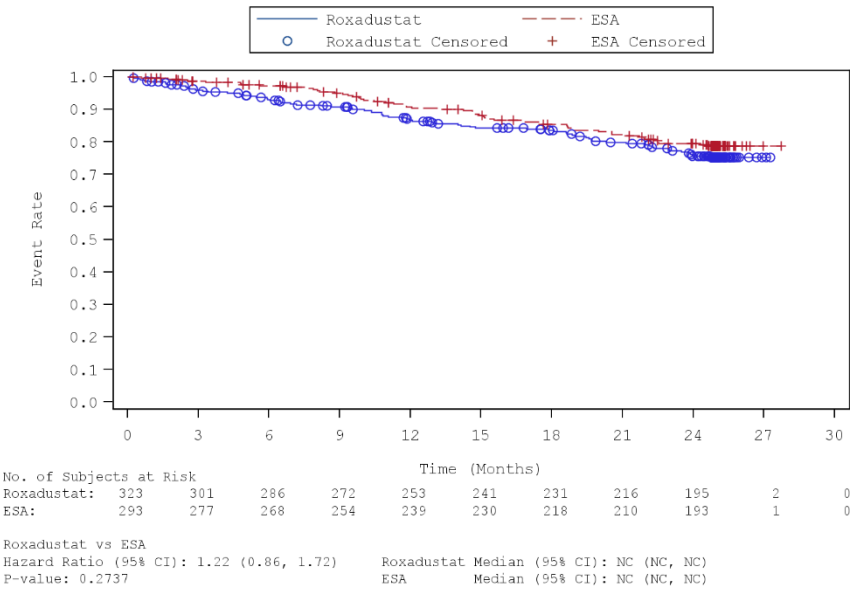


Abbildung Anhang 4G-1437: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

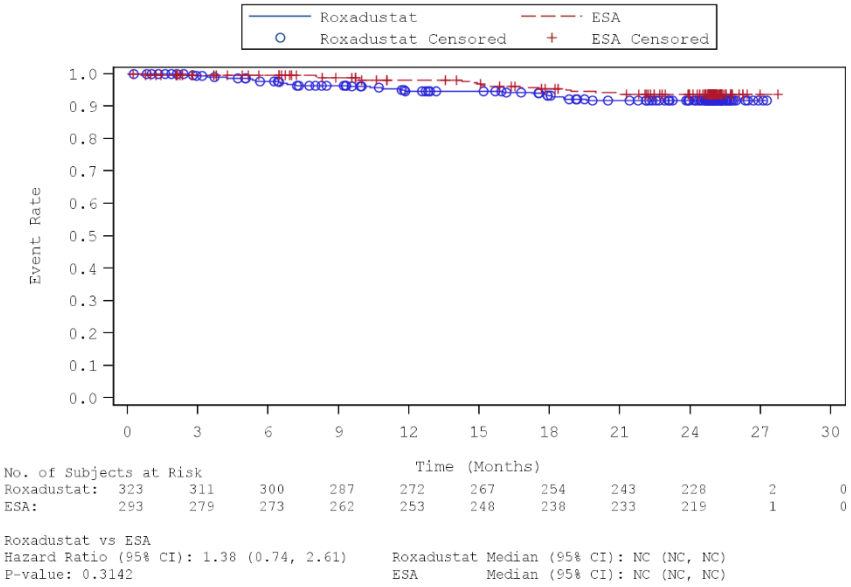


Abbildung Anhang 4G-1438: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

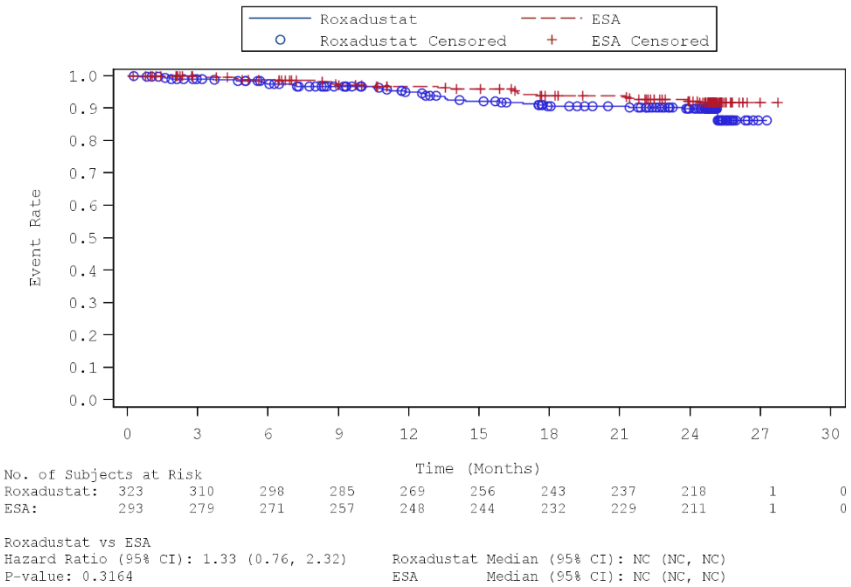


Abbildung Anhang 4G-1439: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

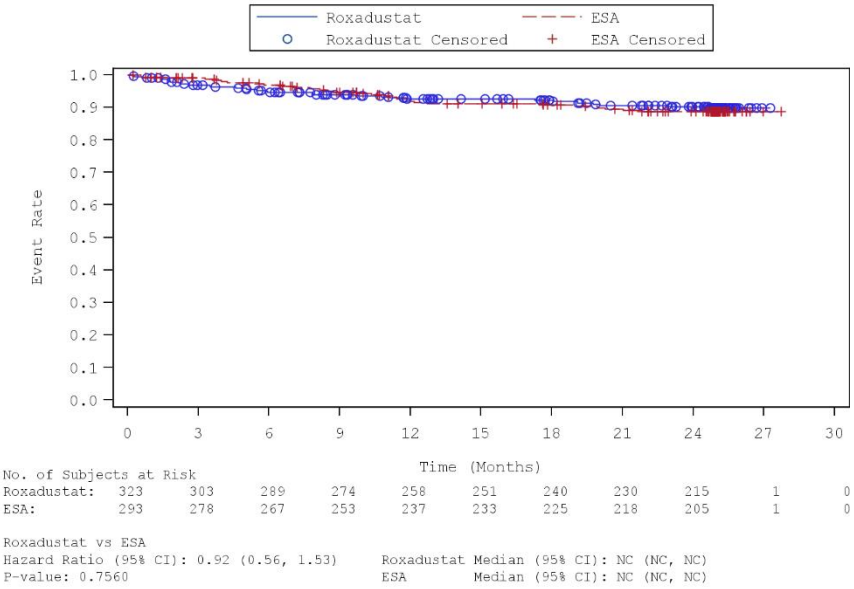


Abbildung Anhang 4G-1440: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

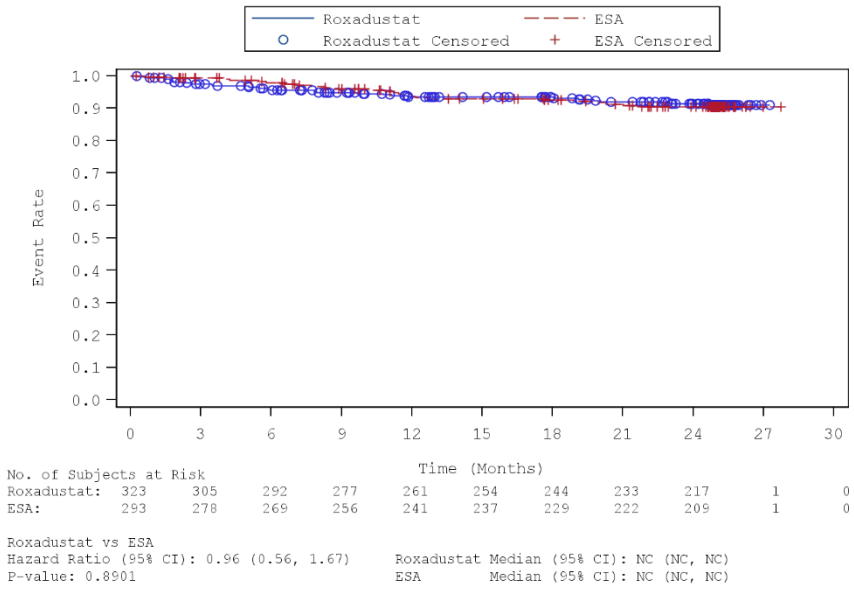


Abbildung Anhang 4G-1441: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

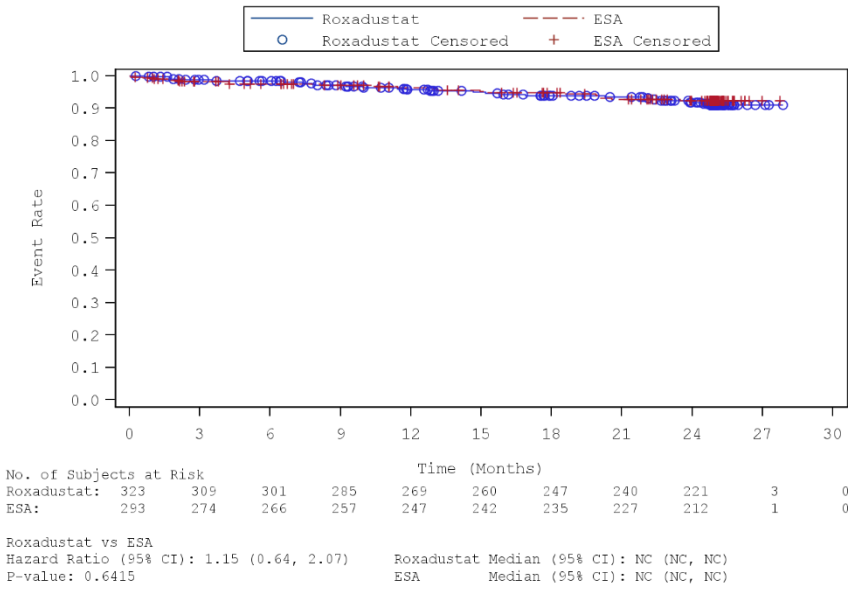


Abbildung Anhang 4G-1442: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

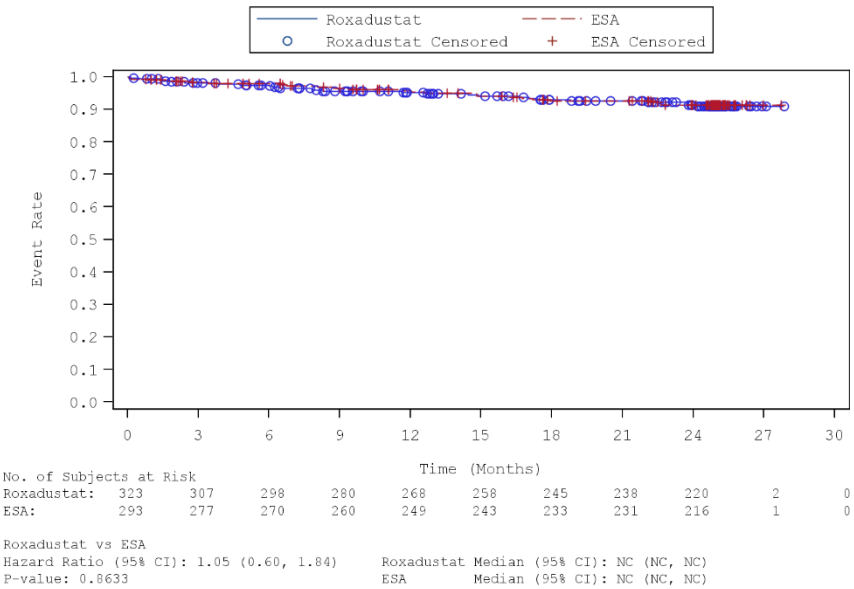


Abbildung Anhang 4G-1443: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

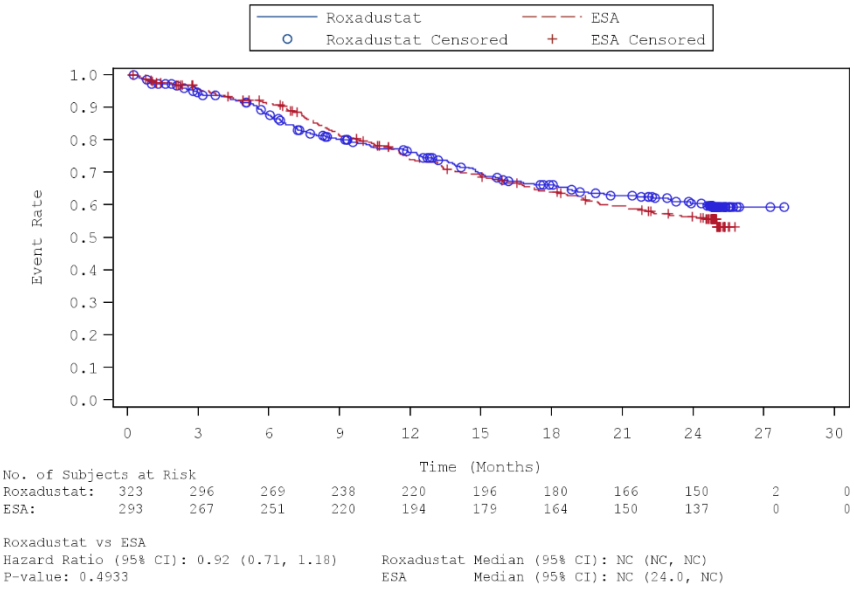


Abbildung Anhang 4G-1444: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

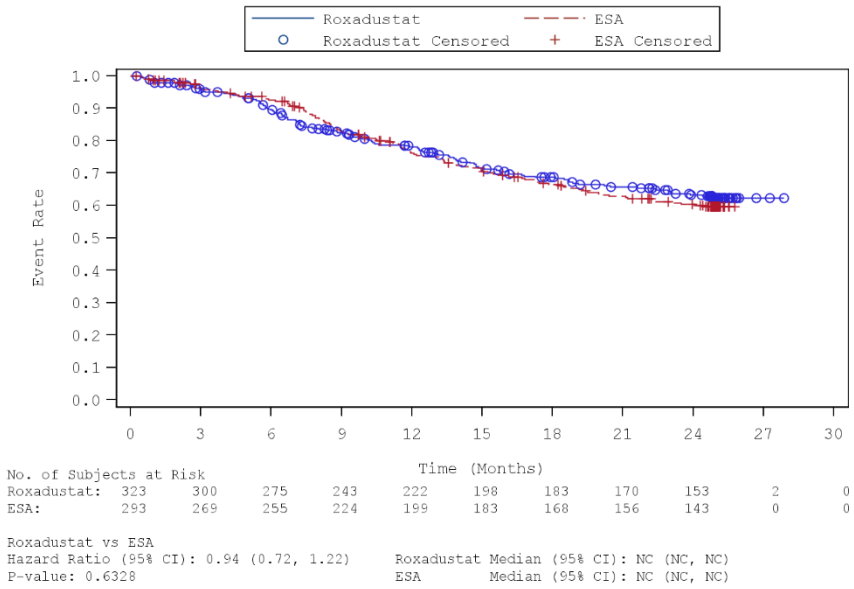


Abbildung Anhang 4G-1445: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

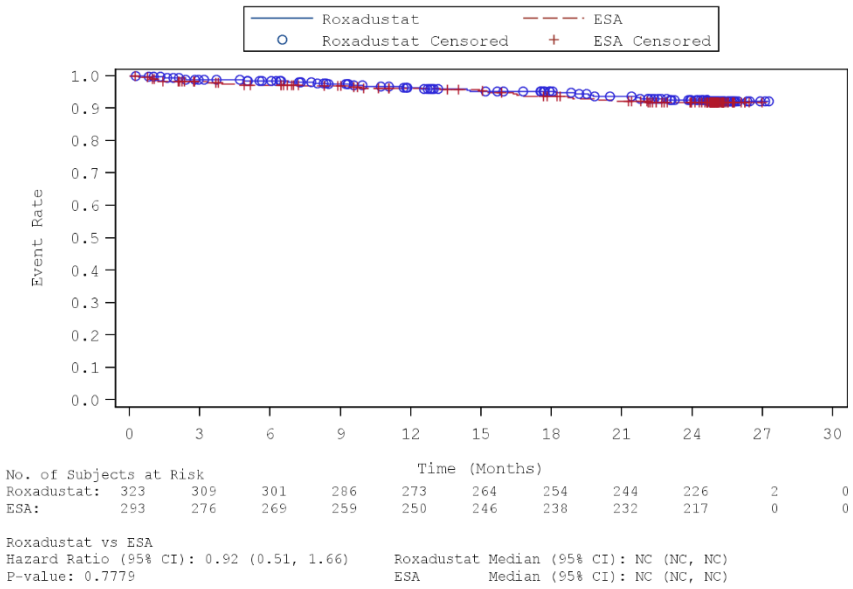


Abbildung Anhang 4G-1446: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

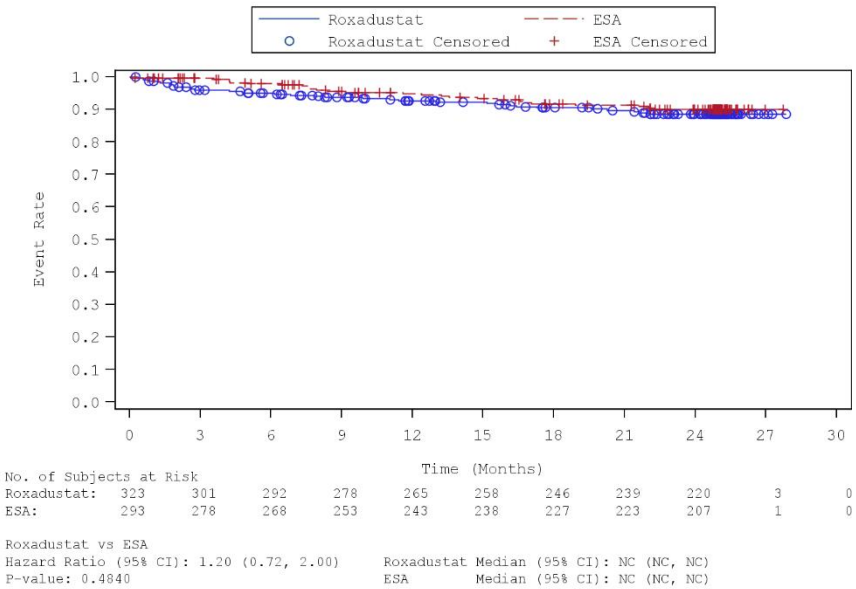


Abbildung Anhang 4G-1447: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

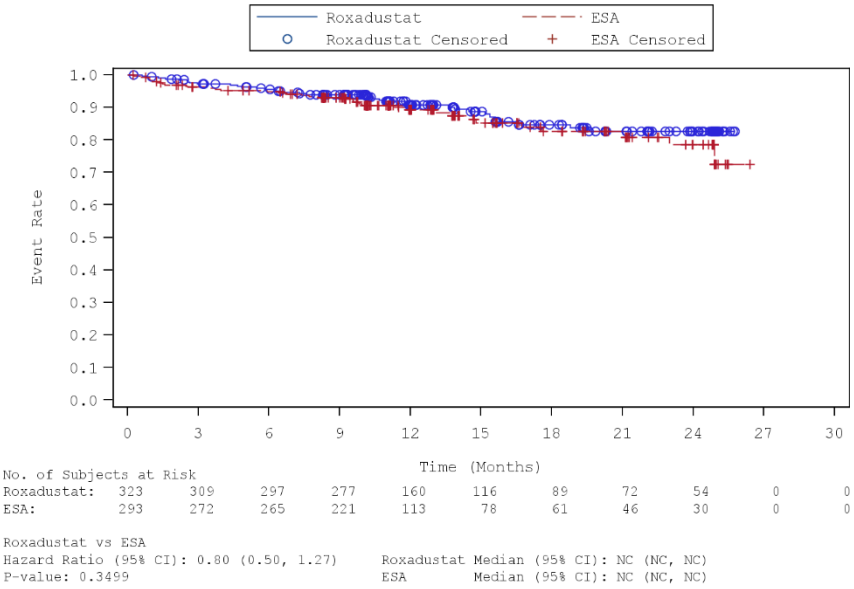


Abbildung Anhang 4G-1448: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

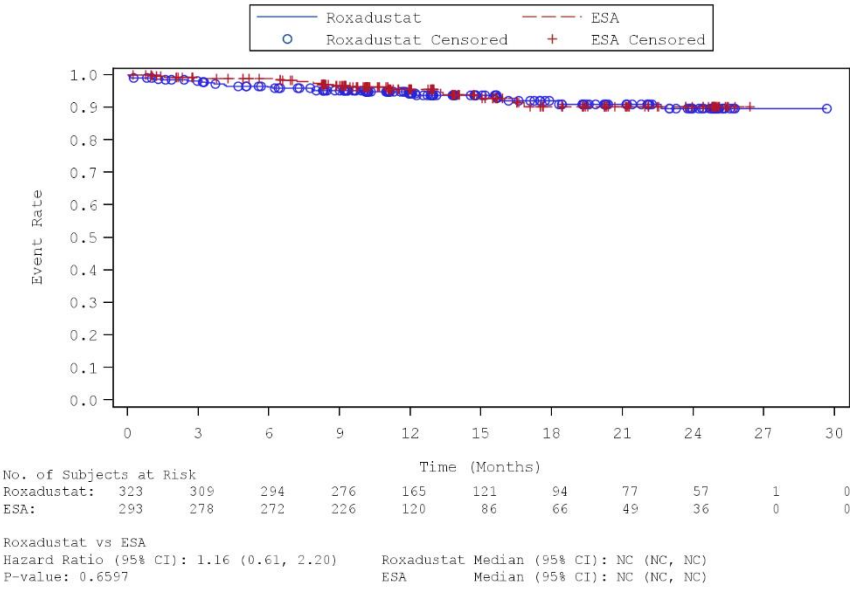


Abbildung Anhang 4G-1449: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

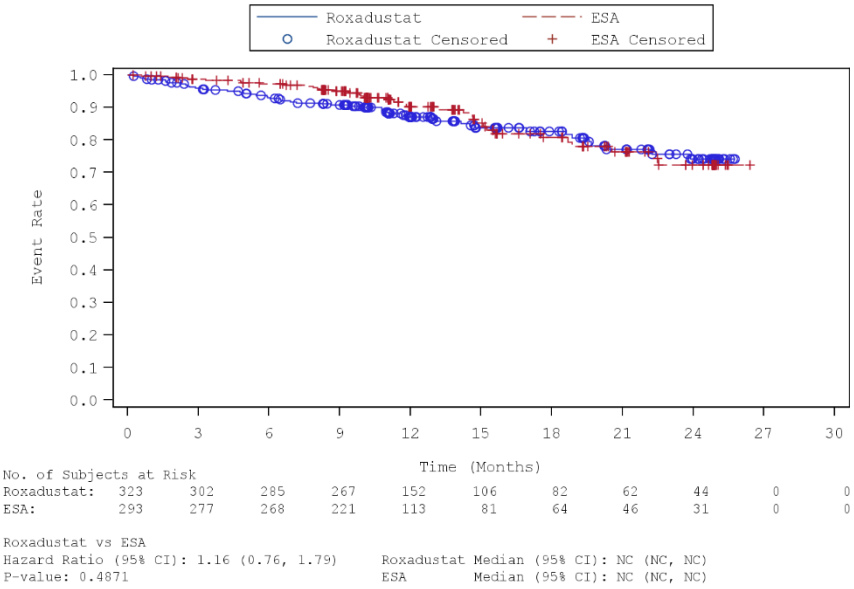


Abbildung Anhang 4G-1450: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

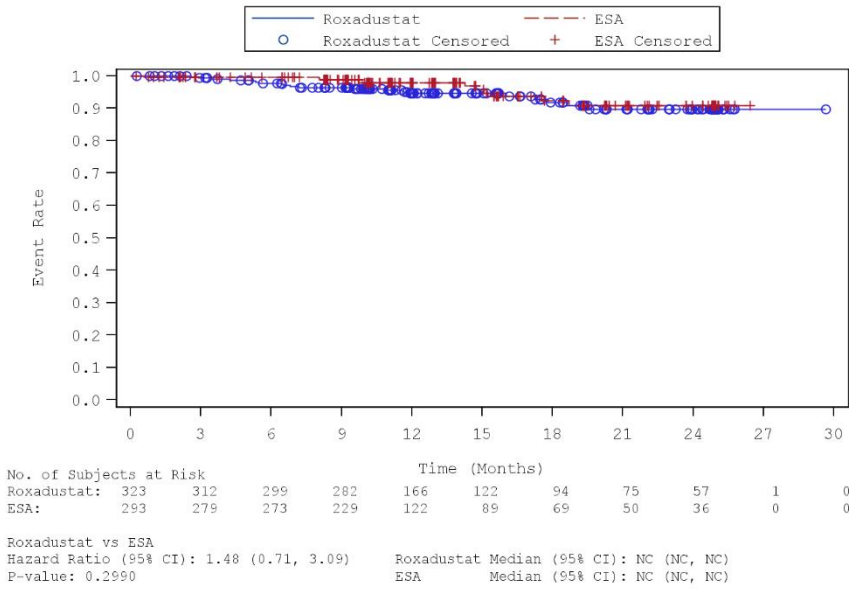


Abbildung Anhang 4G-1451: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

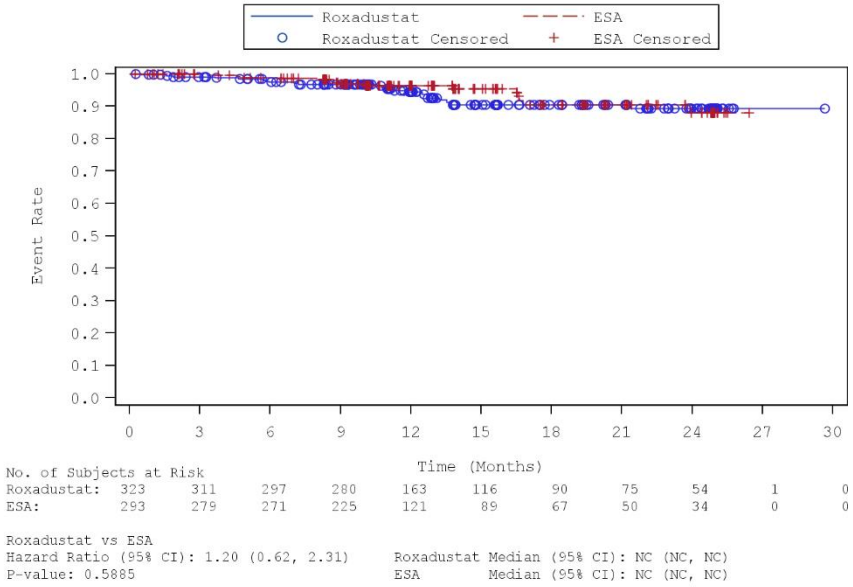


Abbildung Anhang 4G-1452: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

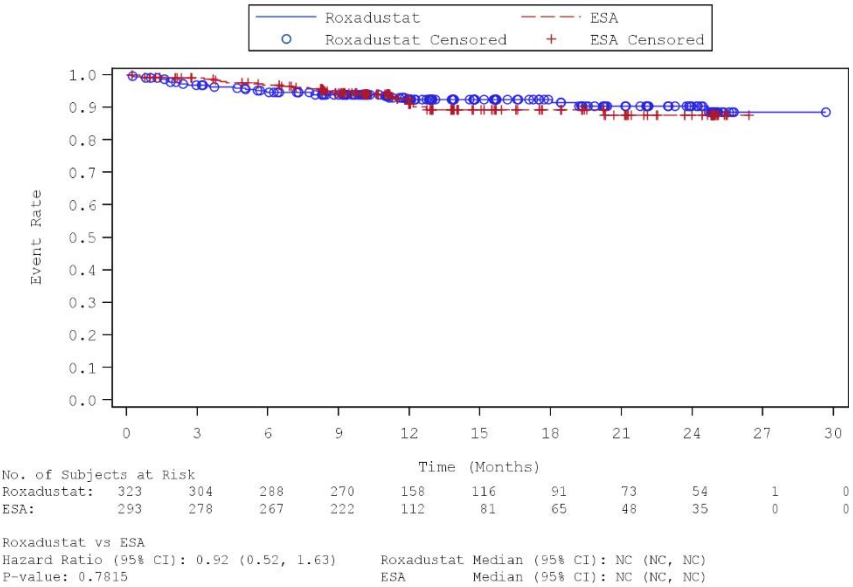


Abbildung Anhang 4G-1453: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

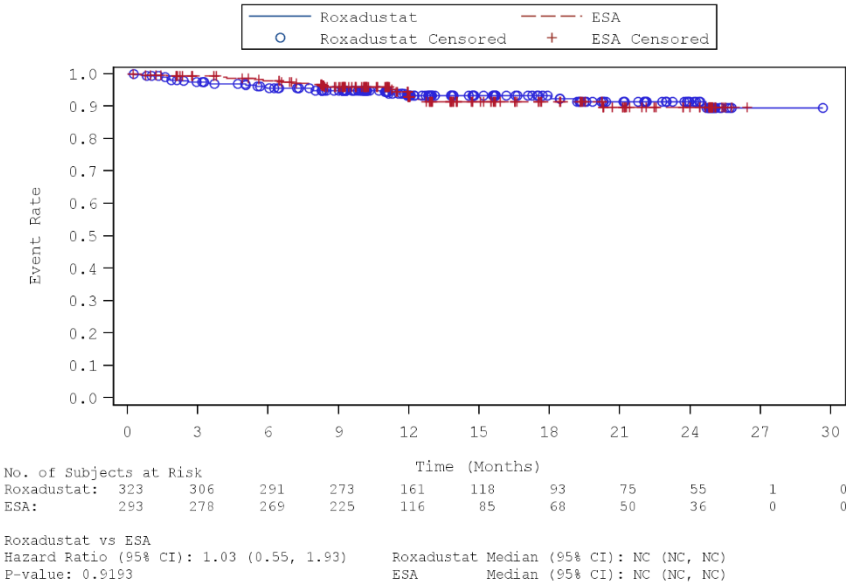


Abbildung Anhang 4G-1454: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Untersuchungen – Glomeruläre Filtrationsrate verringert“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

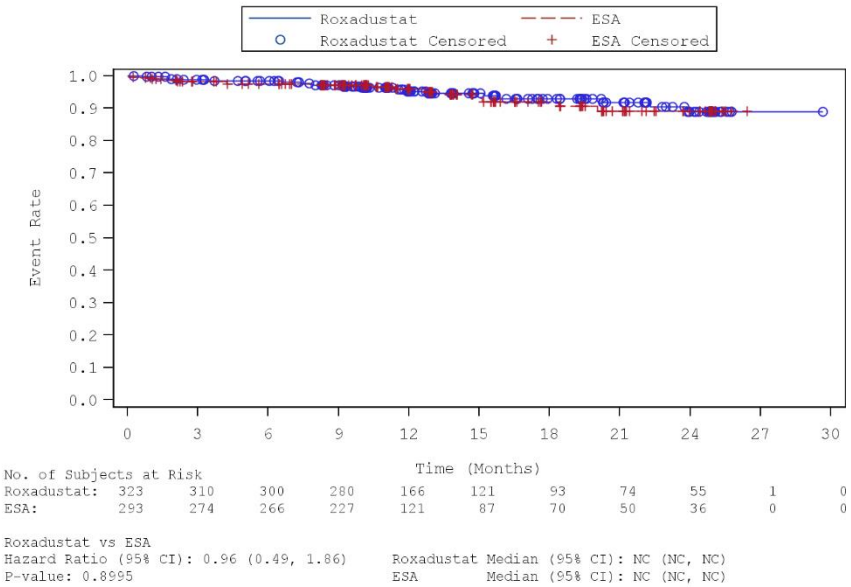


Abbildung Anhang 4G-1455: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

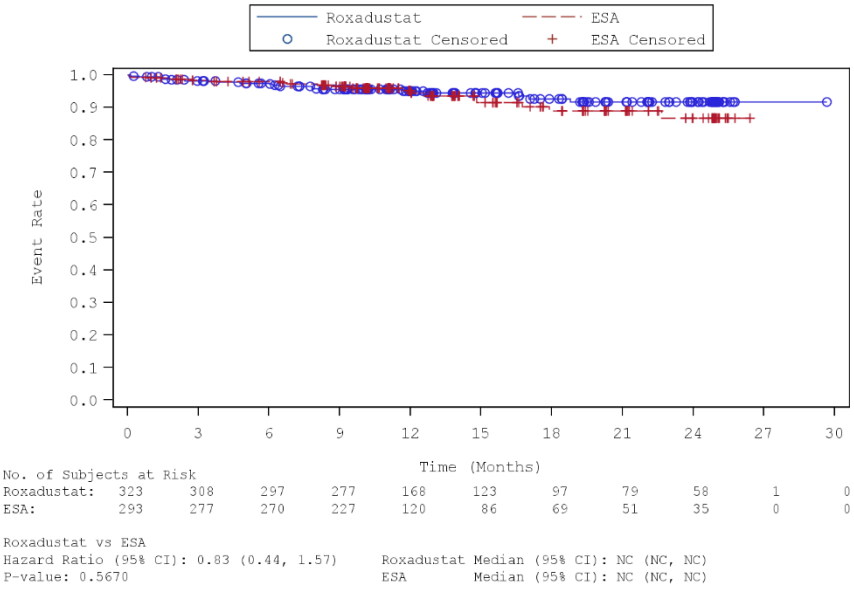


Abbildung Anhang 4G-1456: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

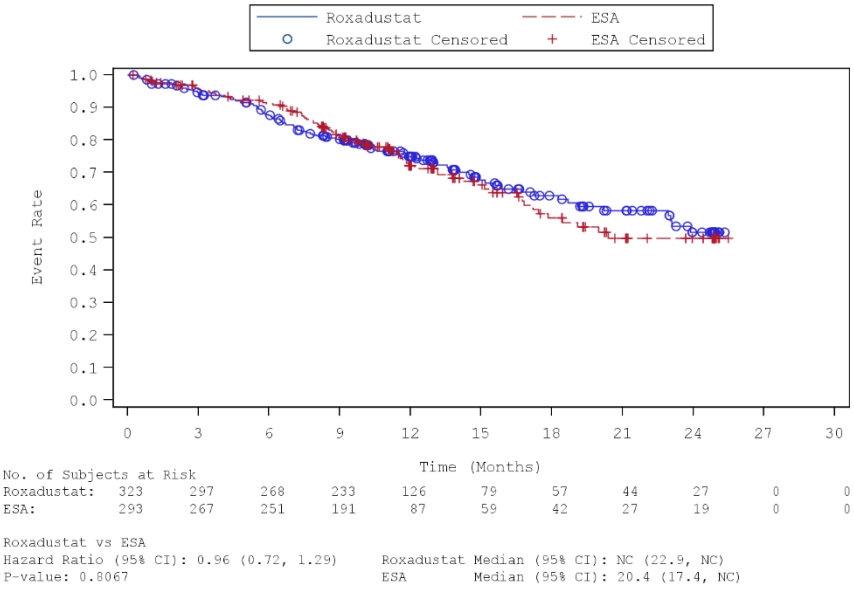


Abbildung Anhang 4G-1457: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

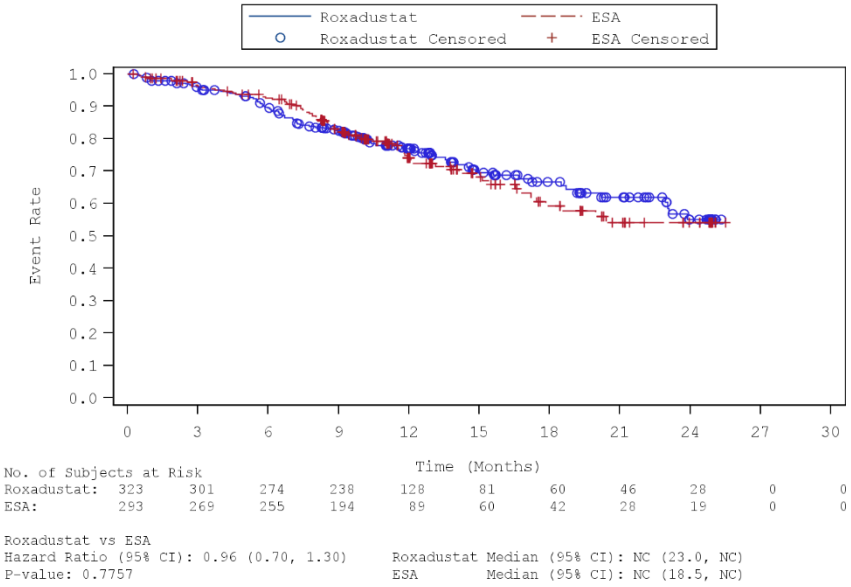


Abbildung Anhang 4G-1458: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Terminale Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

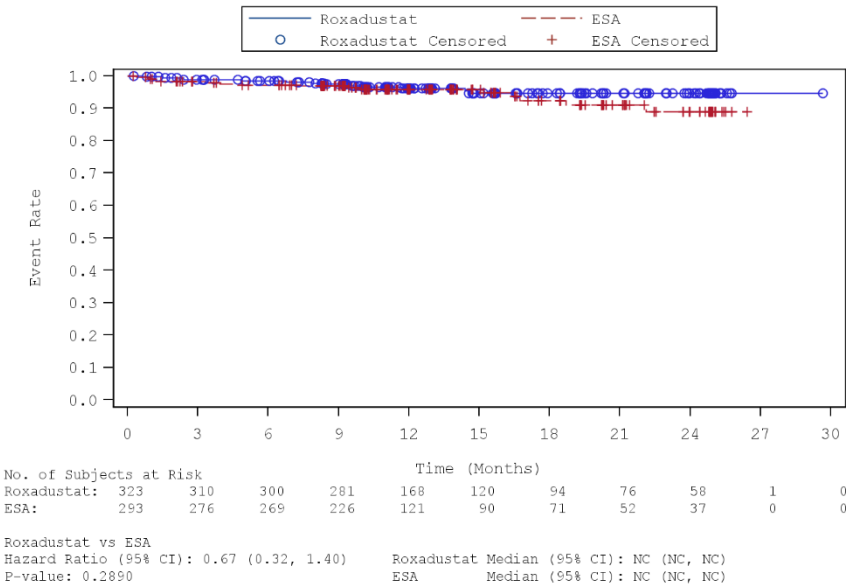


Abbildung Anhang 4G-1459: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

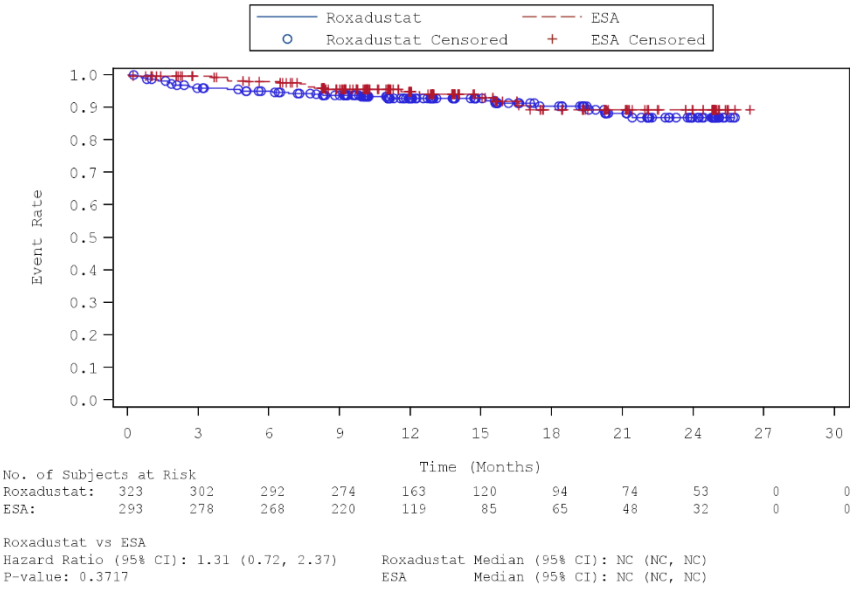


Abbildung Anhang 4G-1460: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

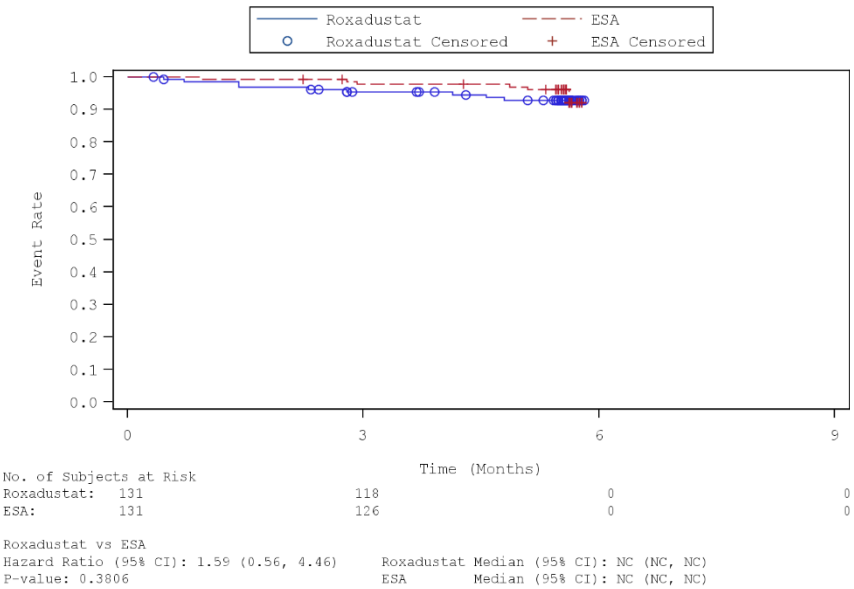


Abbildung Anhang 4G-1461: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

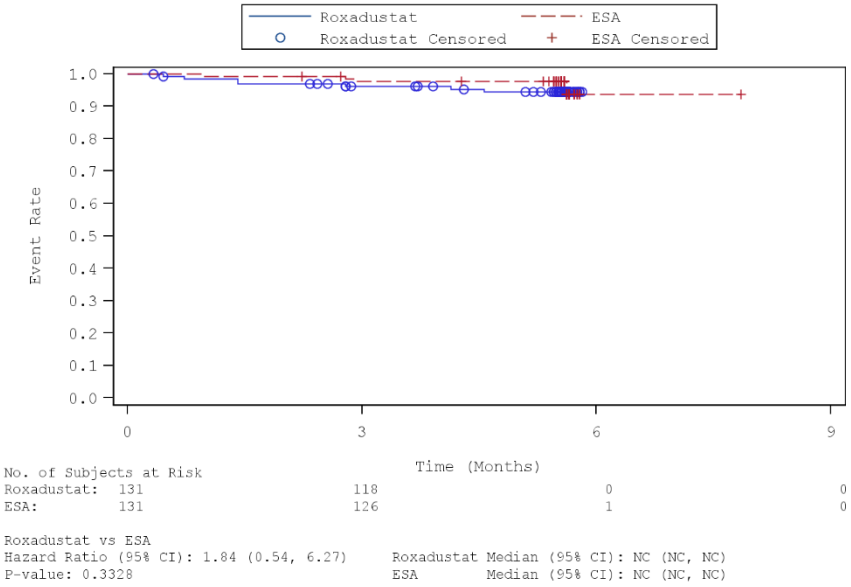


Abbildung Anhang 4G-1462: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung“ (on-study) – Studie 1517-CL-0310

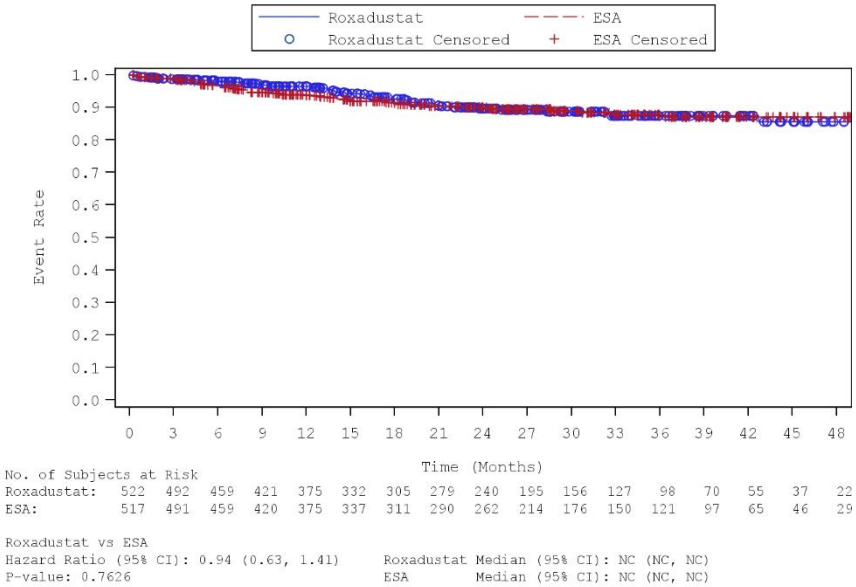


Abbildung Anhang 4G-1463: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

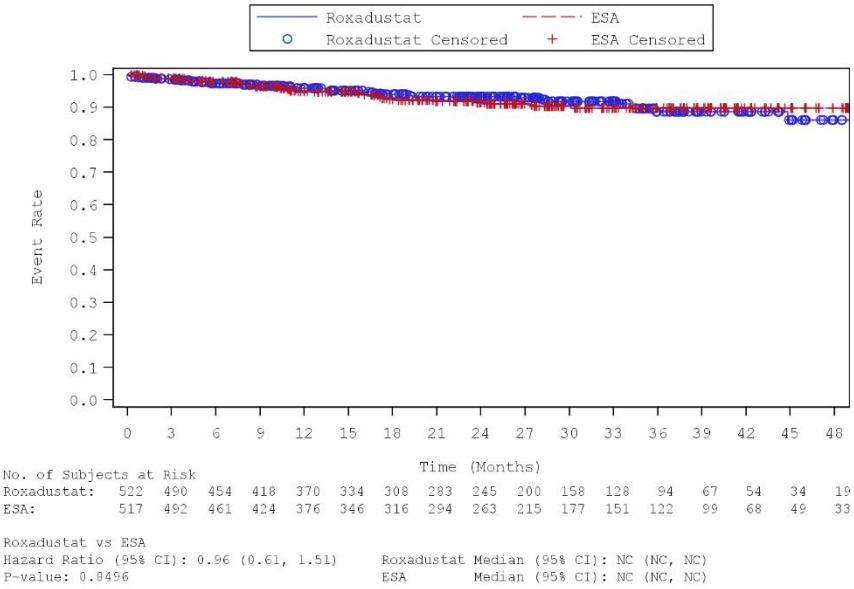


Abbildung Anhang 4G-1464: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

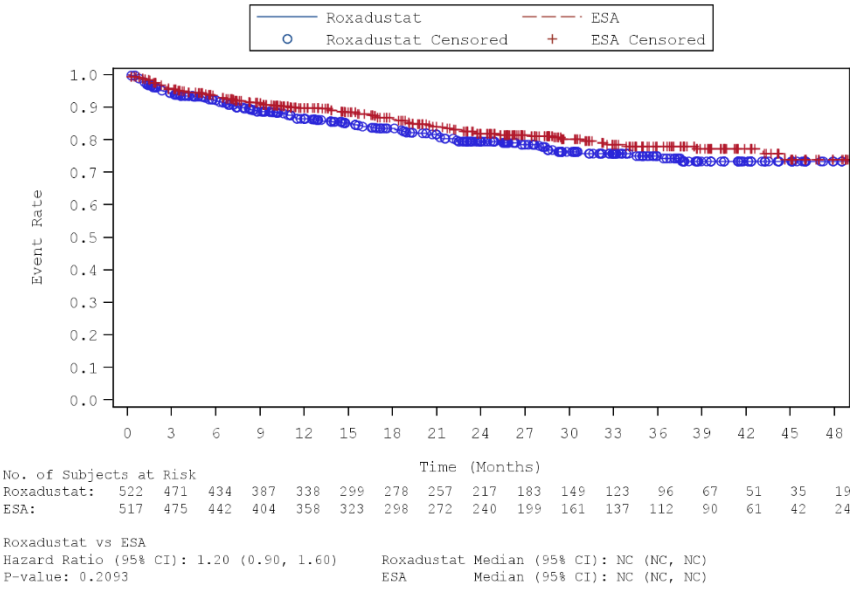


Abbildung Anhang 4G-1465: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

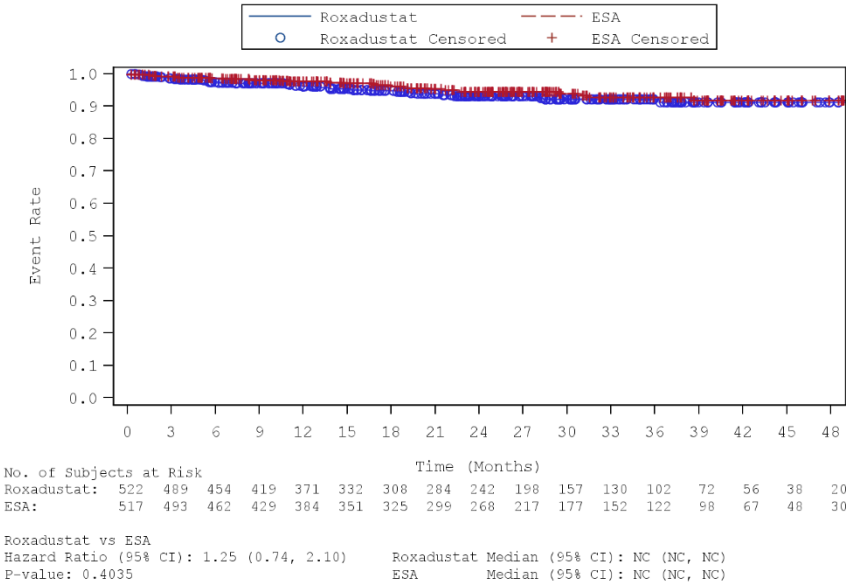


Abbildung Anhang 4G-1466: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

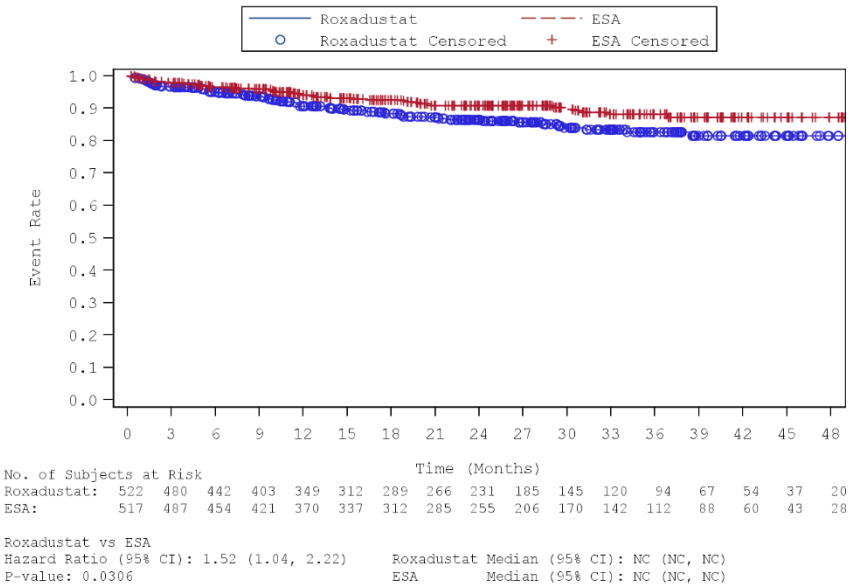


Abbildung Anhang 4G-1467: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

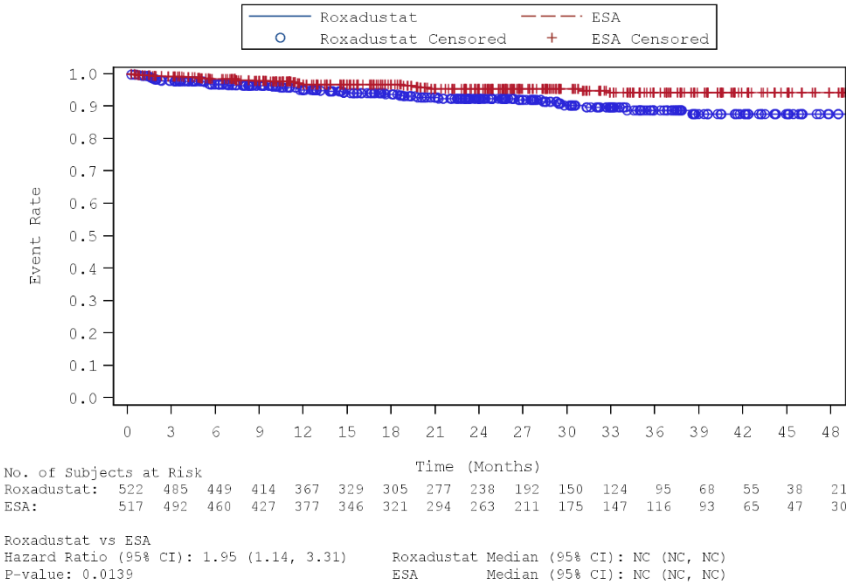


Abbildung Anhang 4G-1468: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

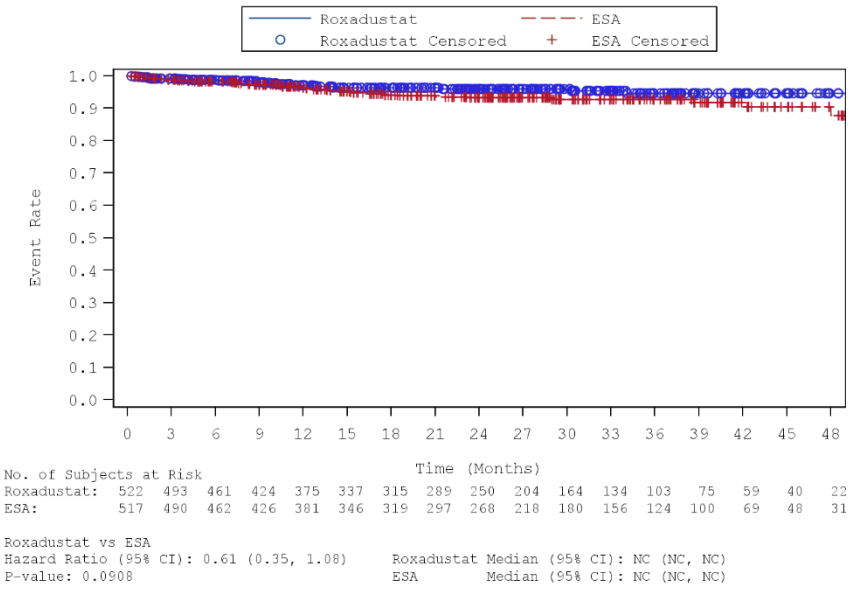


Abbildung Anhang 4G-1469: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

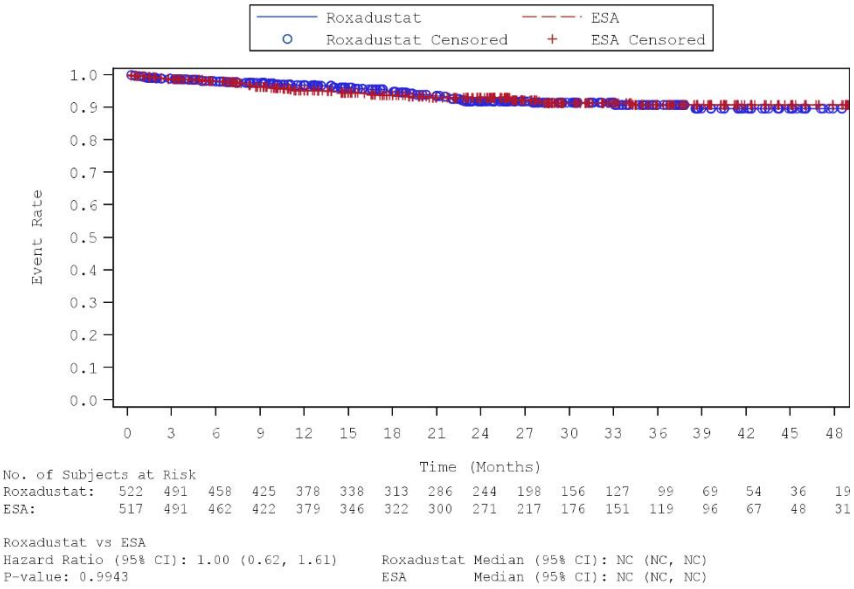


Abbildung Anhang 4G-1470: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

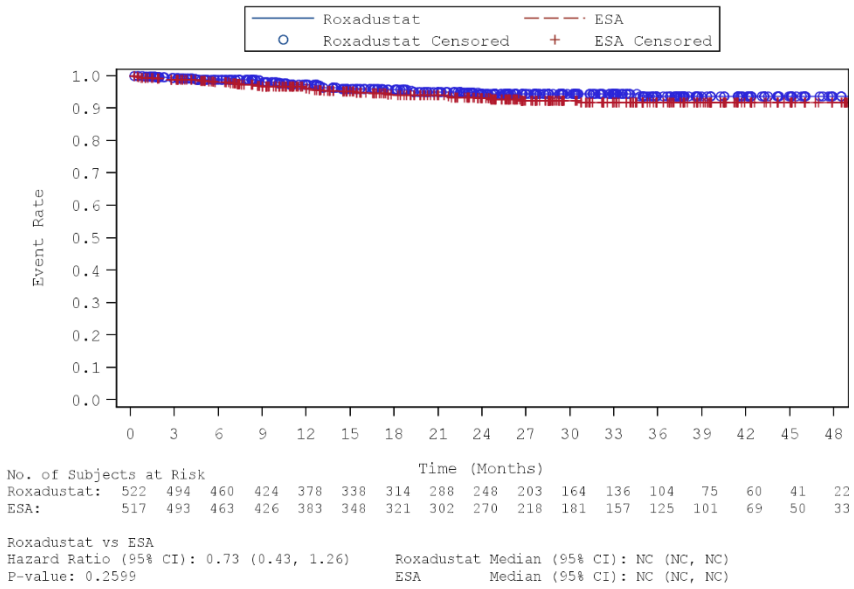


Abbildung Anhang 4G-1471: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

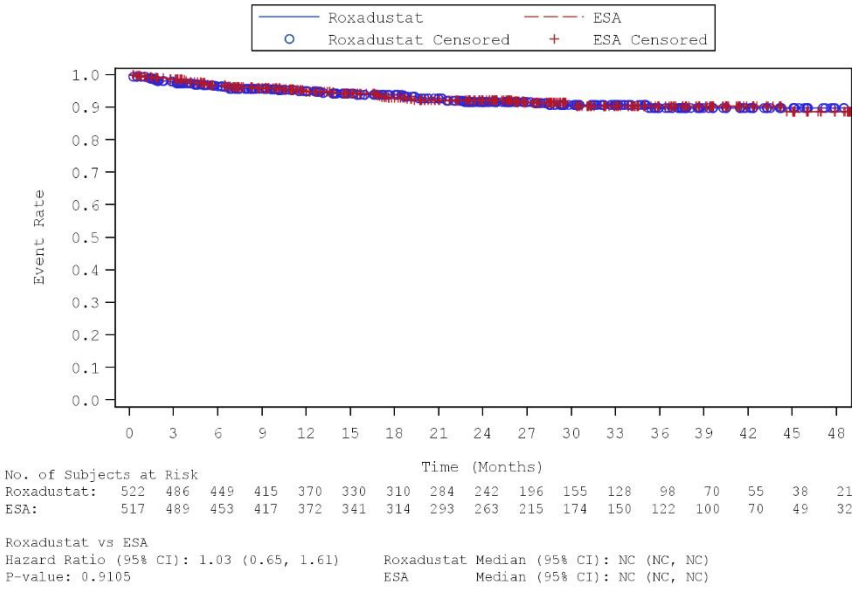


Abbildung Anhang 4G-1472: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

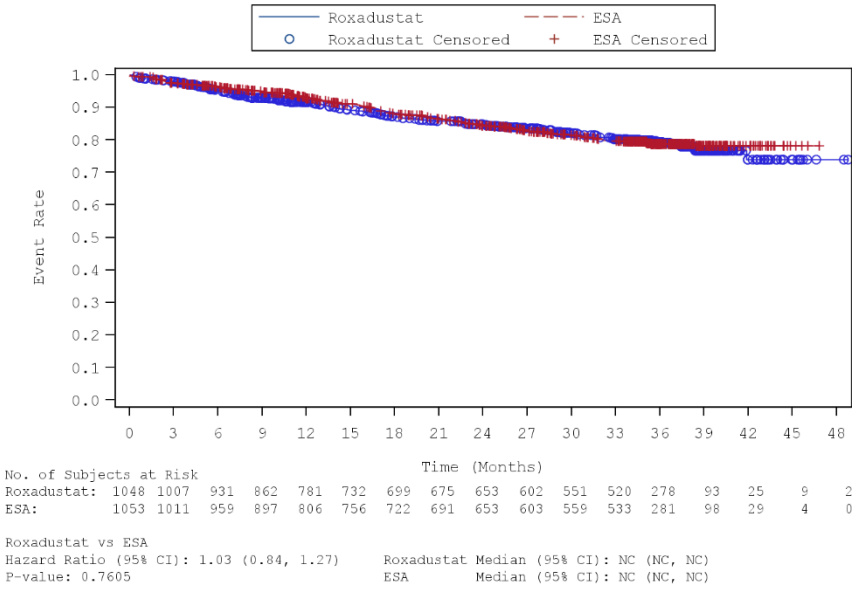


Abbildung Anhang 4G-1473: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

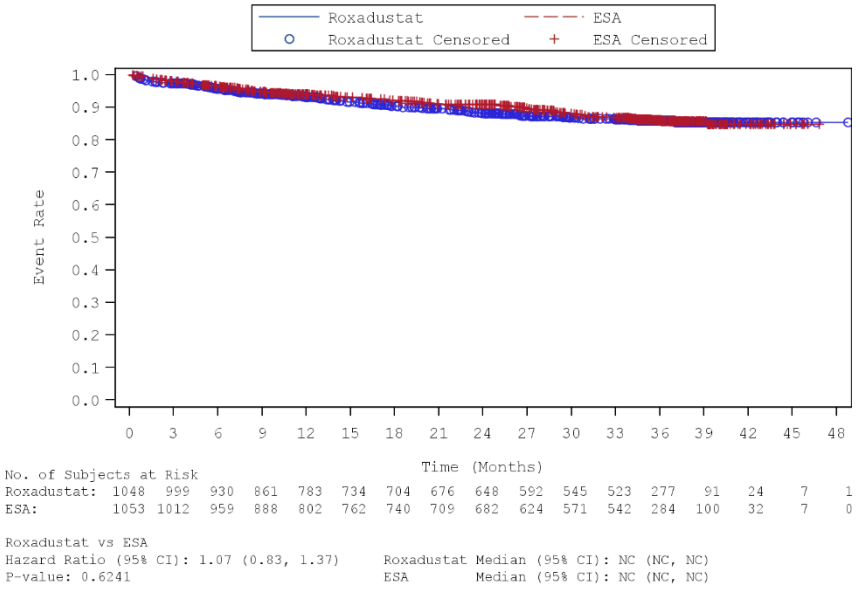


Abbildung Anhang 4G-1474: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

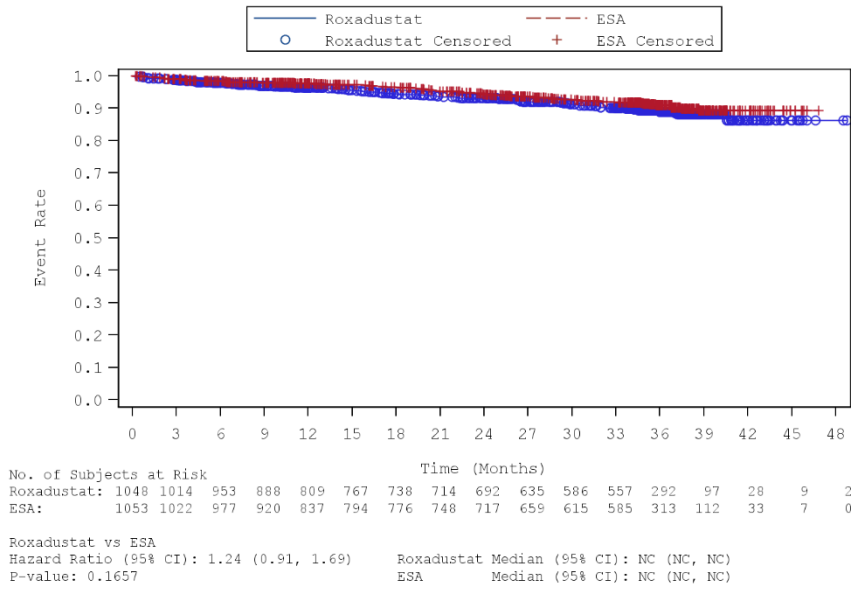


Abbildung Anhang 4G-1475: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

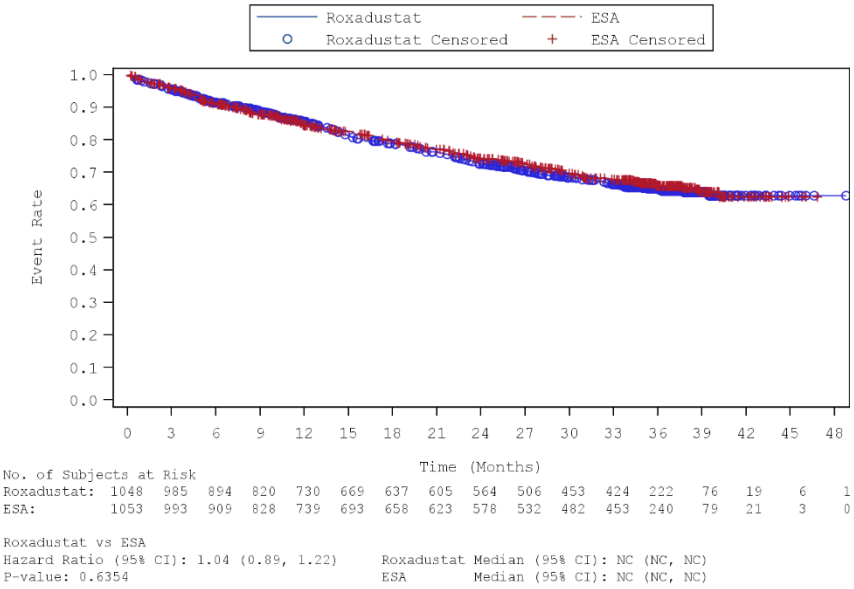


Abbildung Anhang 4G-1476: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

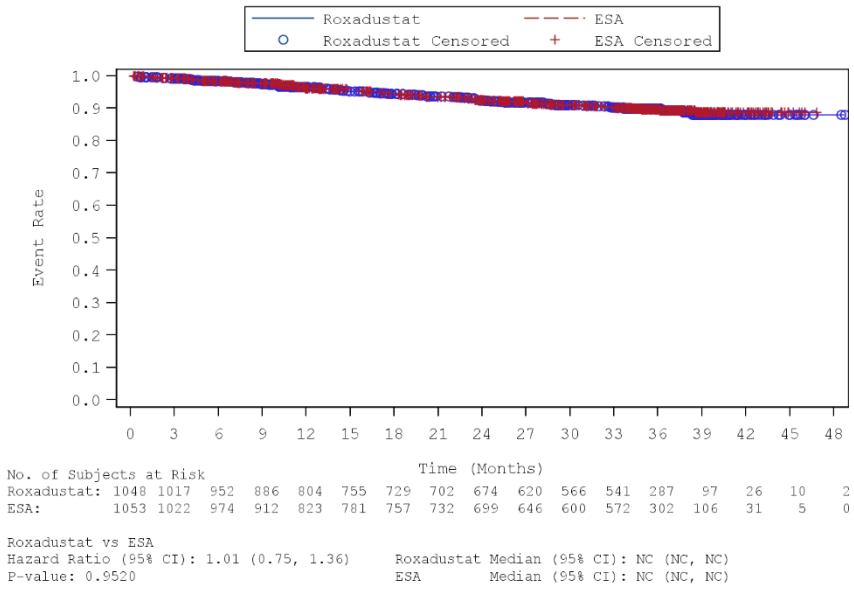


Abbildung Anhang 4G-1477: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

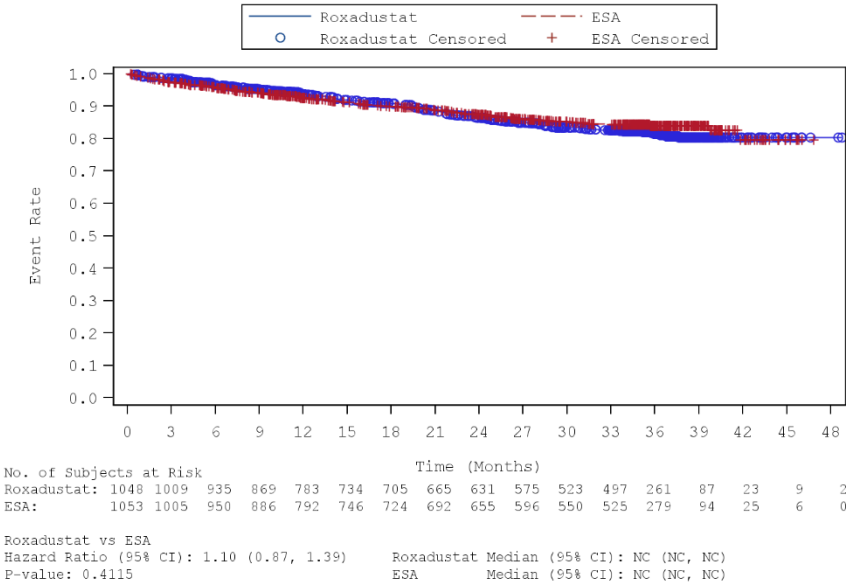


Abbildung Anhang 4G-1478: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

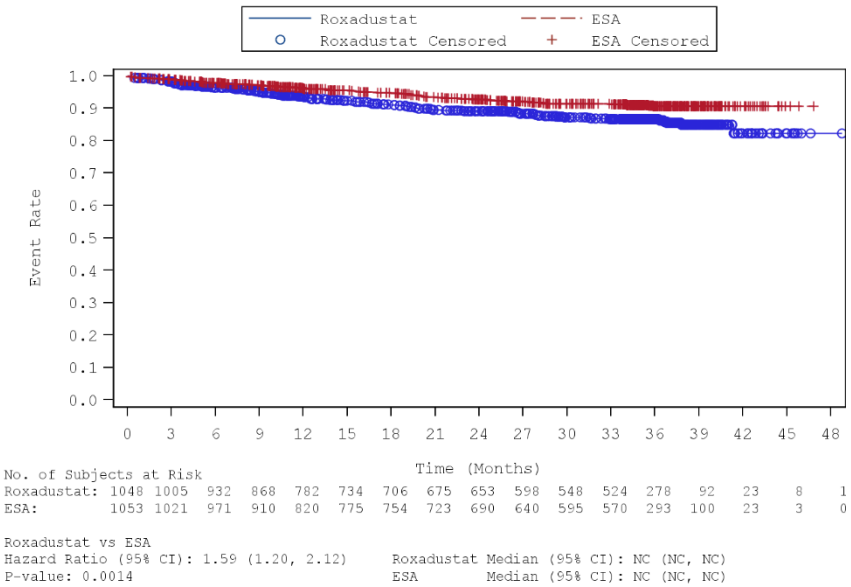


Abbildung Anhang 4G-1479: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

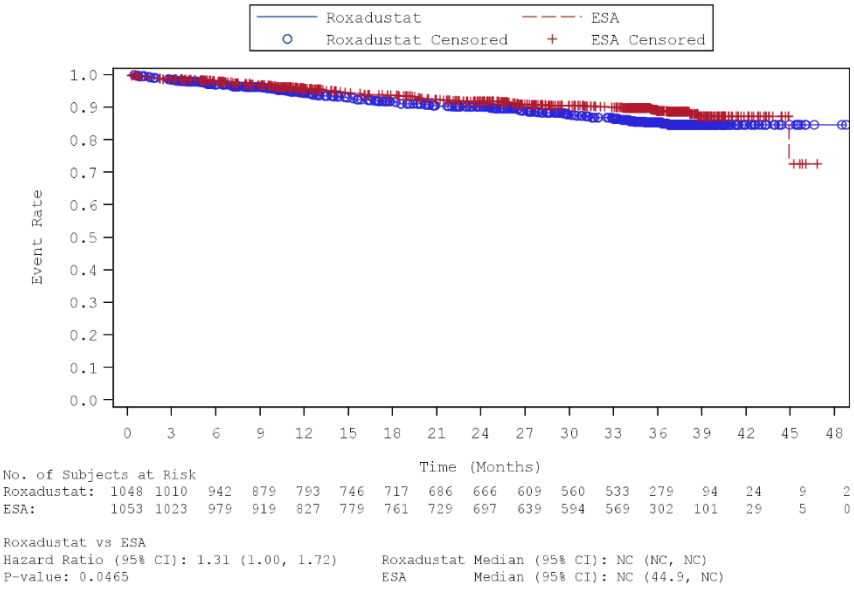


Abbildung Anhang 4G-1480: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

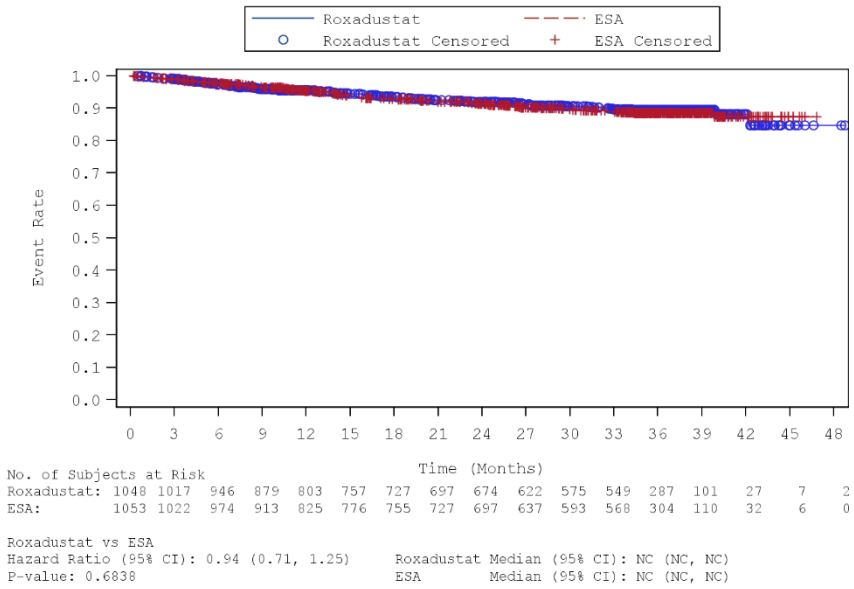


Abbildung Anhang 4G-1481: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

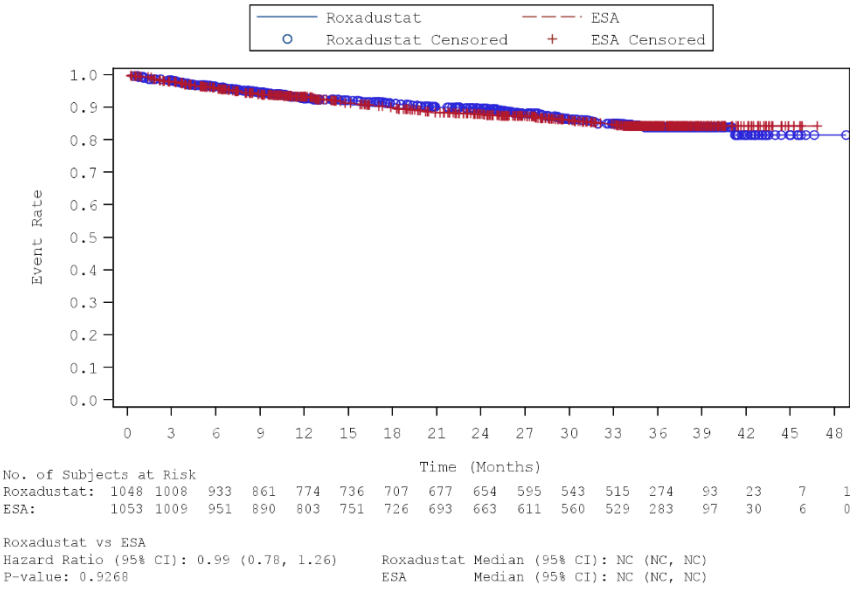


Abbildung Anhang 4G-1482: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie ROCKIES (D5740C00002)

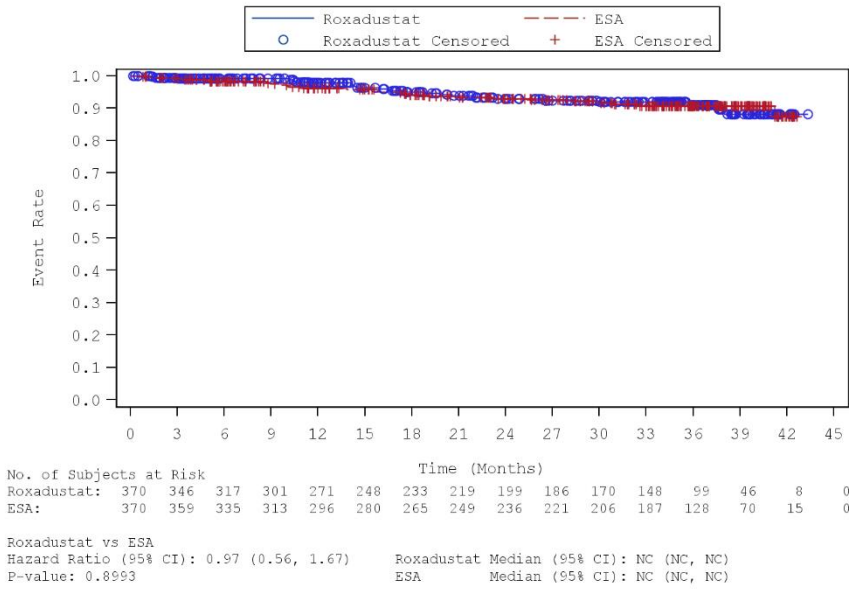


Abbildung Anhang 4G-1483: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

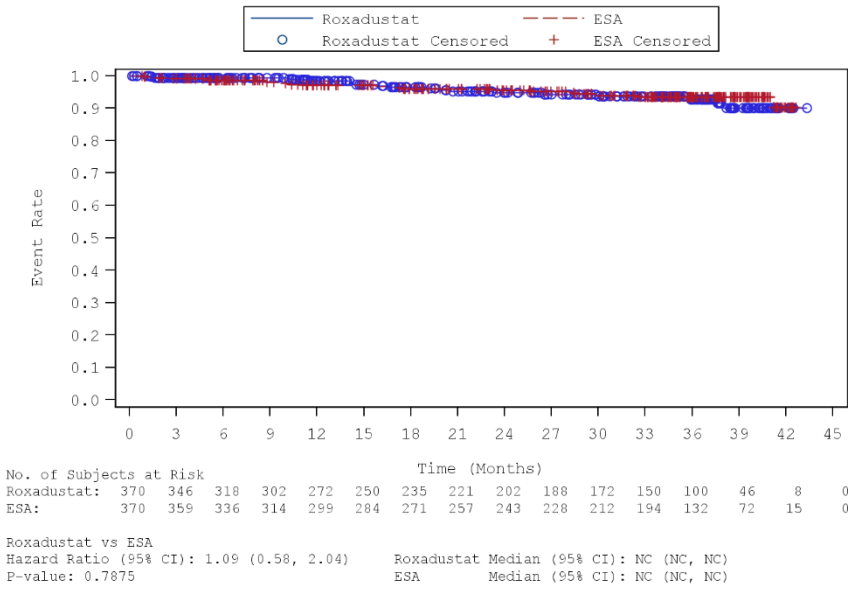


Abbildung Anhang 4G-1484: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

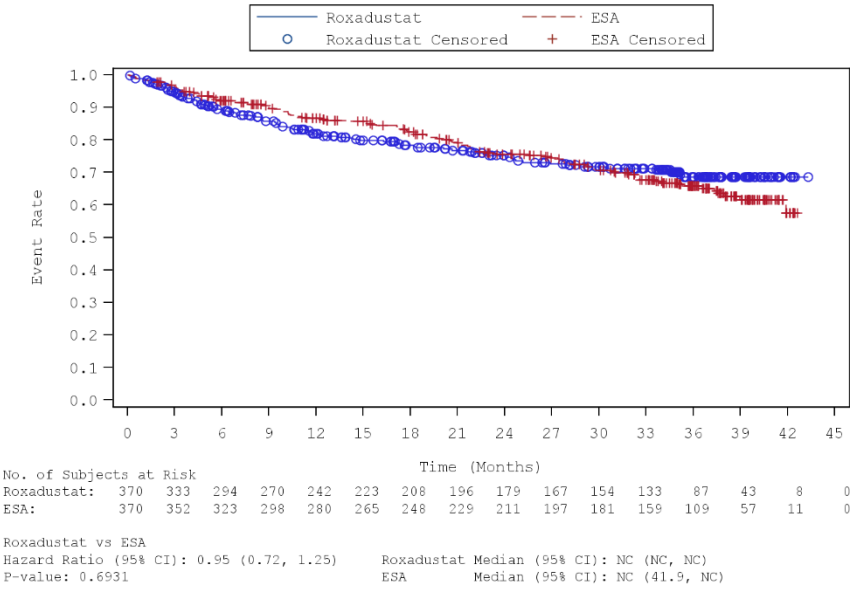


Abbildung Anhang 4G-1485: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

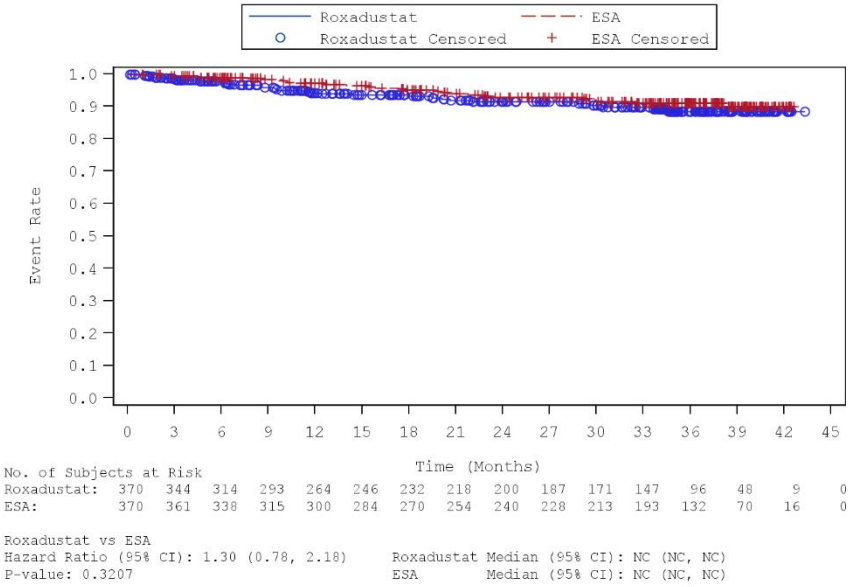


Abbildung Anhang 4G-1486: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Akuter Myokardinfarkt“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

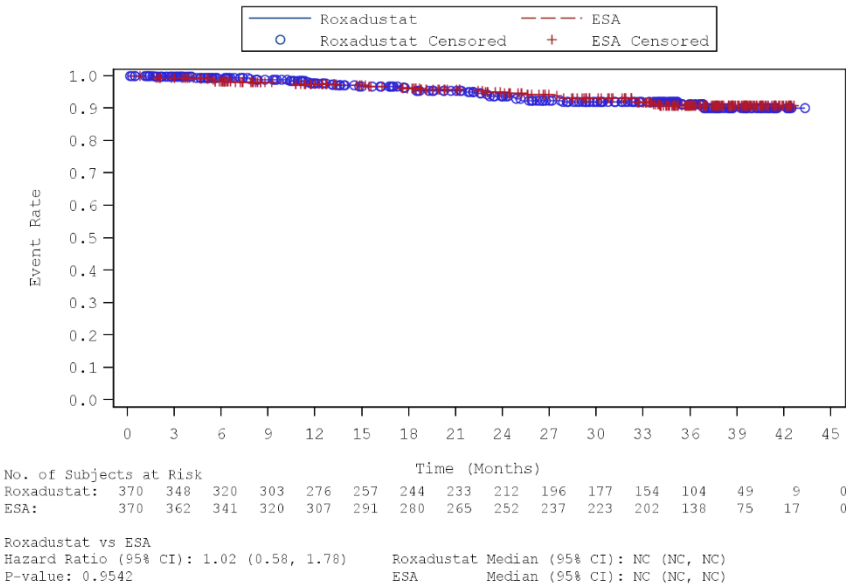


Abbildung Anhang 4G-1487: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Herzstillstand“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

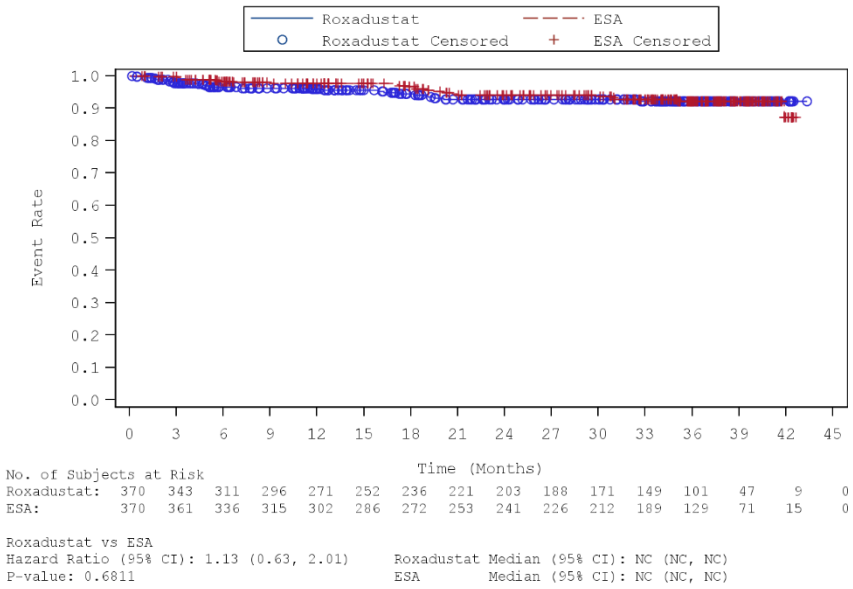


Abbildung Anhang 4G-1488: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

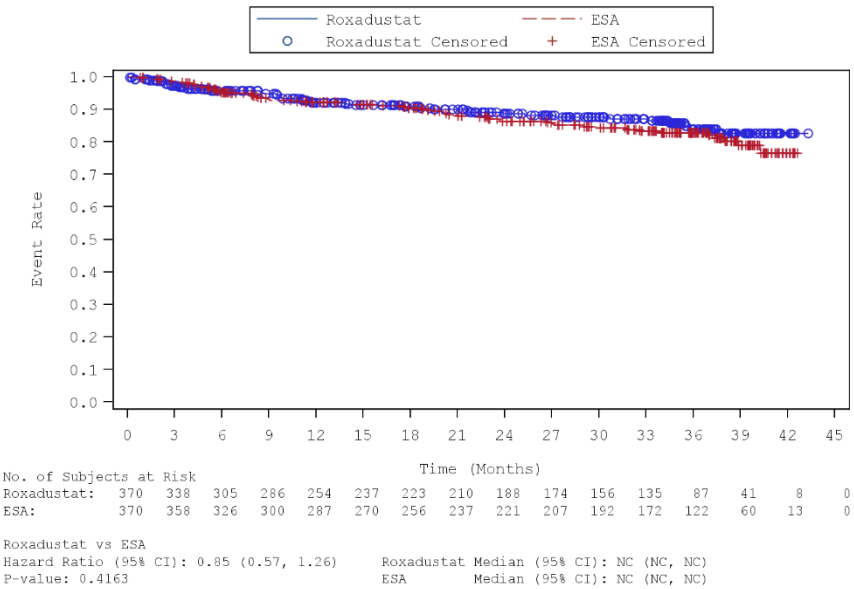


Abbildung Anhang 4G-1489: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

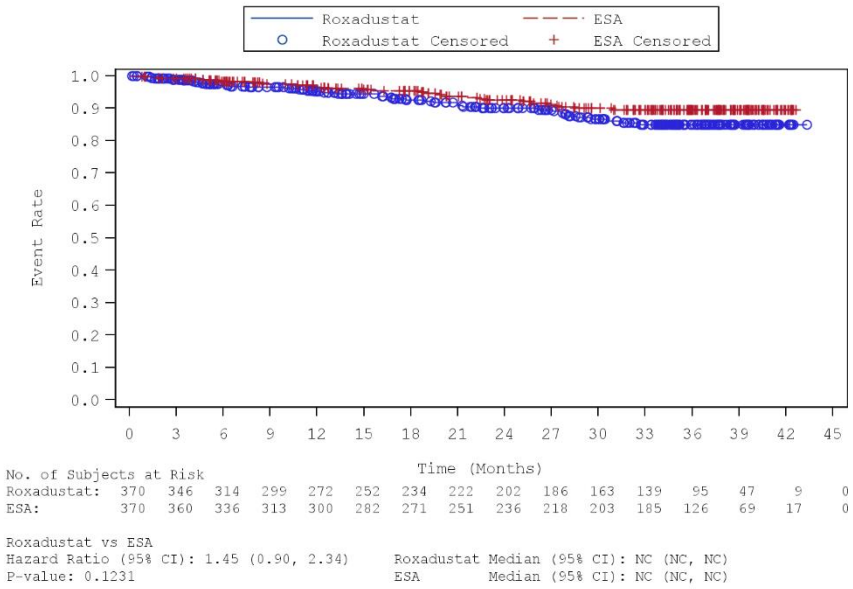


Abbildung Anhang 4G-1490: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

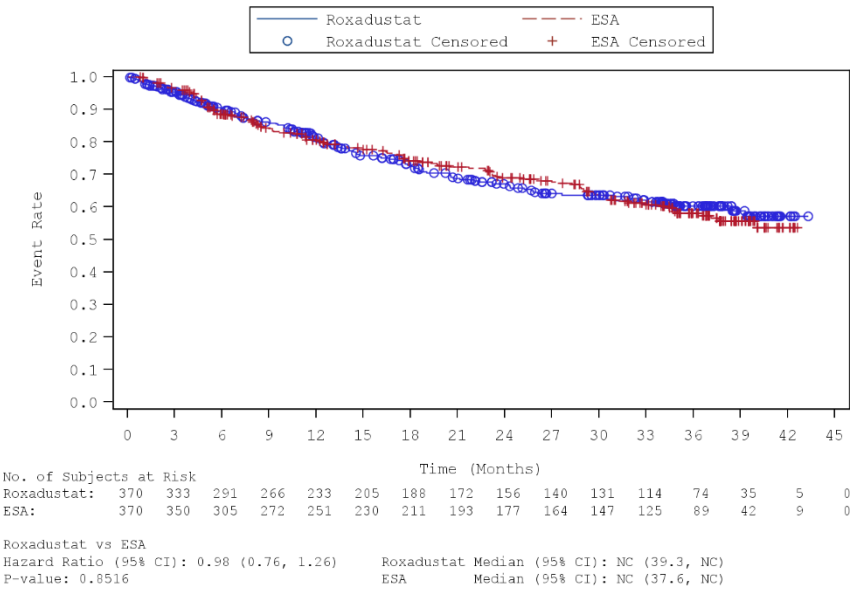


Abbildung Anhang 4G-1491: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

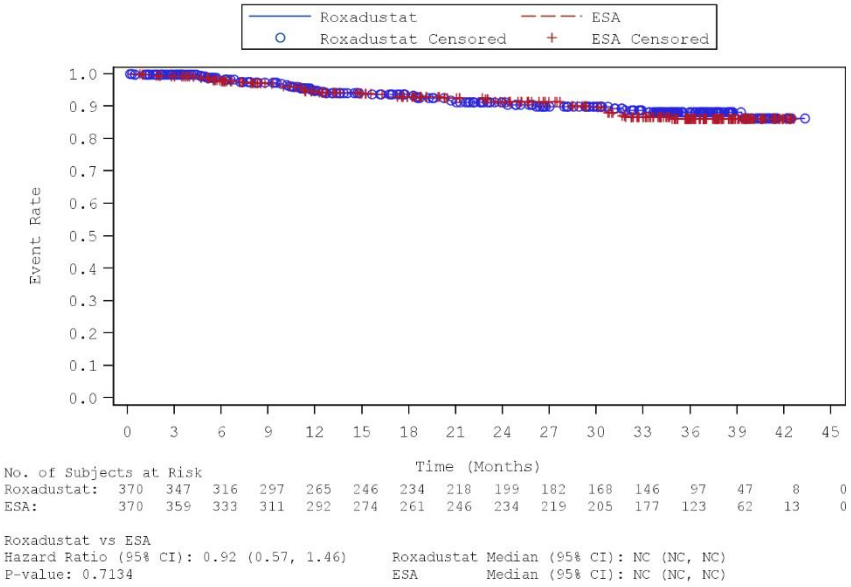


Abbildung Anhang 4G-1492: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

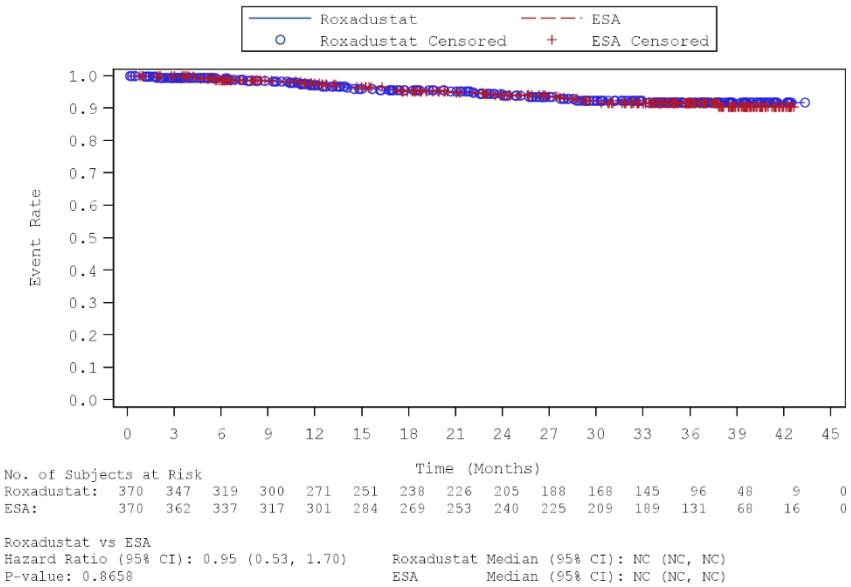


Abbildung Anhang 4G-1493: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sepsis“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

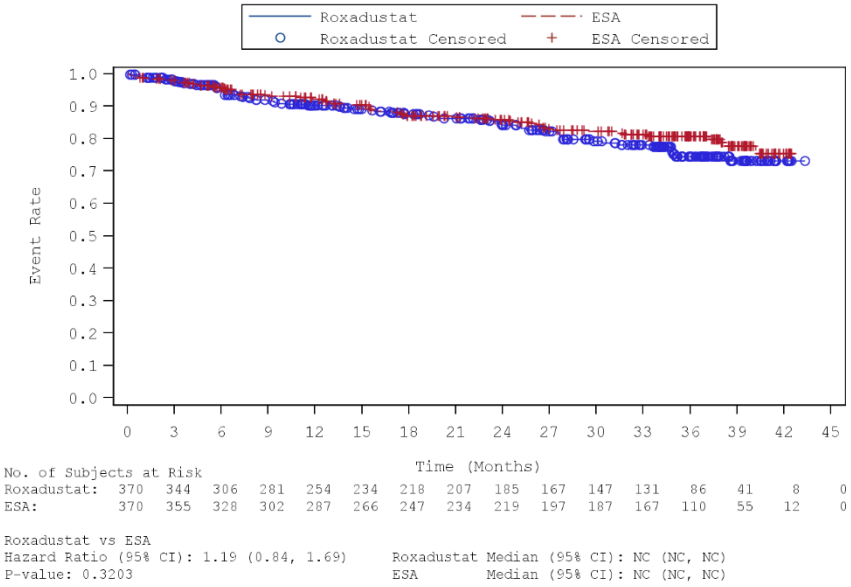


Abbildung Anhang 4G-1494: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

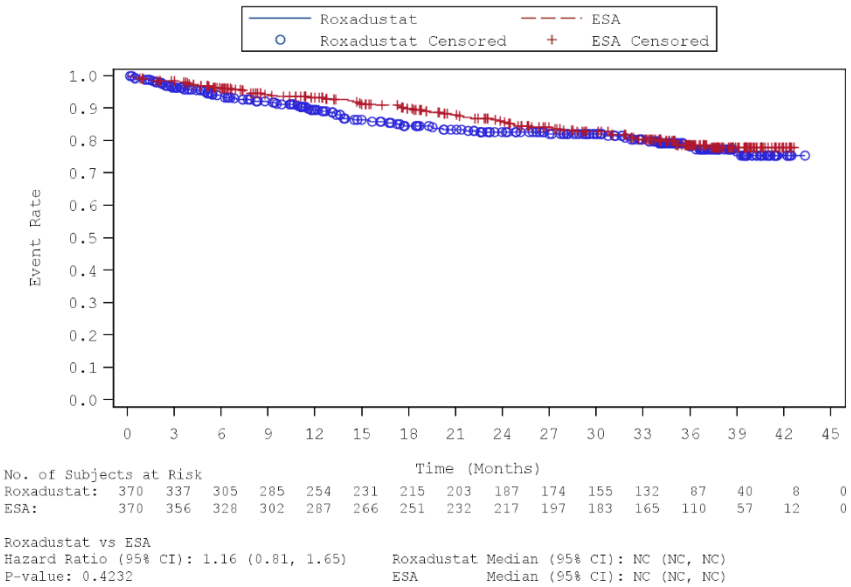


Abbildung Anhang 4G-1495: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

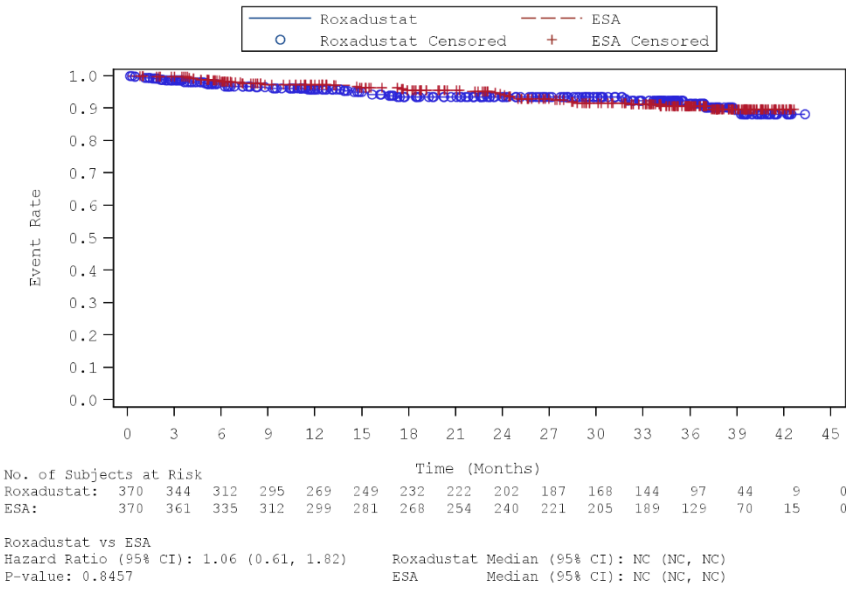


Abbildung Anhang 4G-1496: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Überwässerung“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

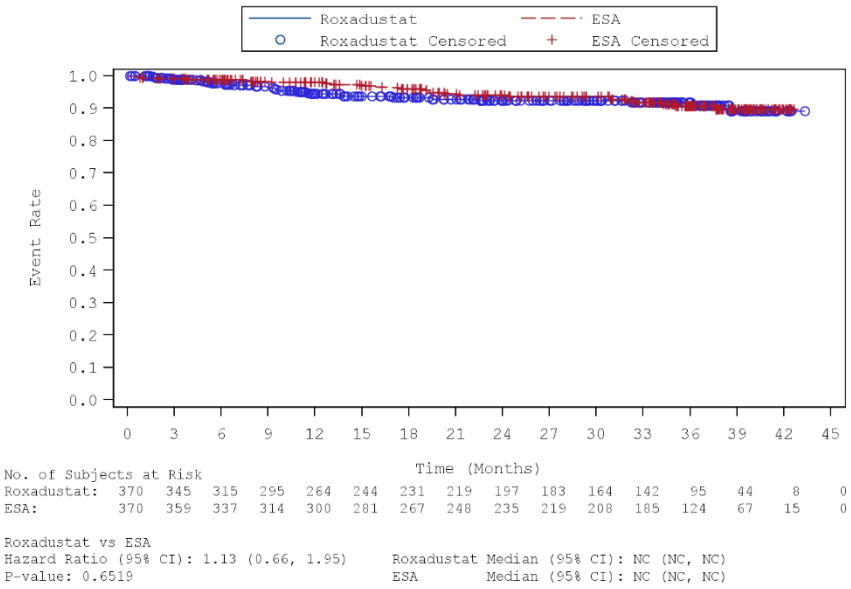


Abbildung Anhang 4G-1497: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

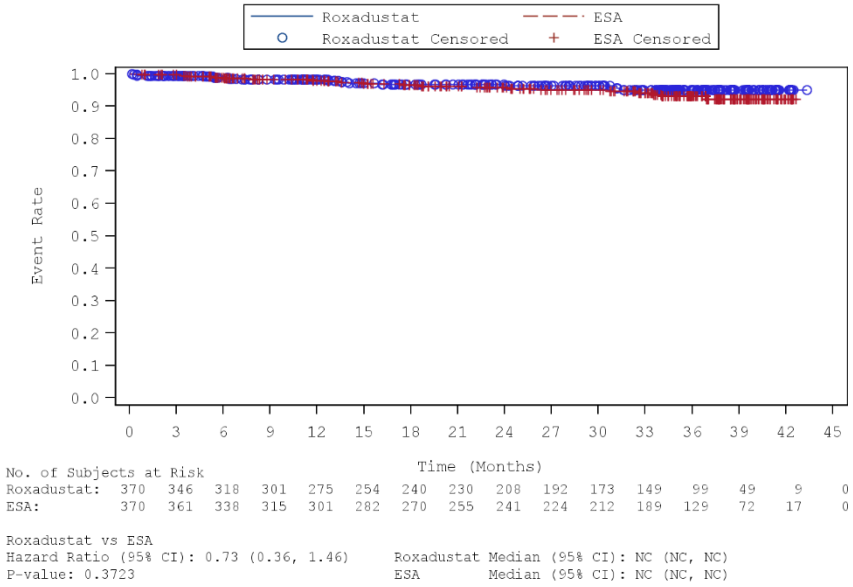


Abbildung Anhang 4G-1498: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

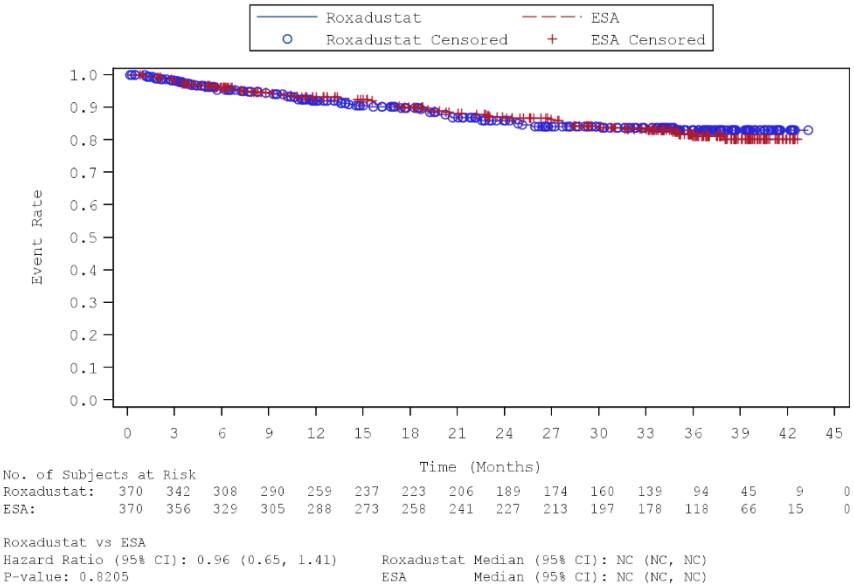


Abbildung Anhang 4G-1499: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

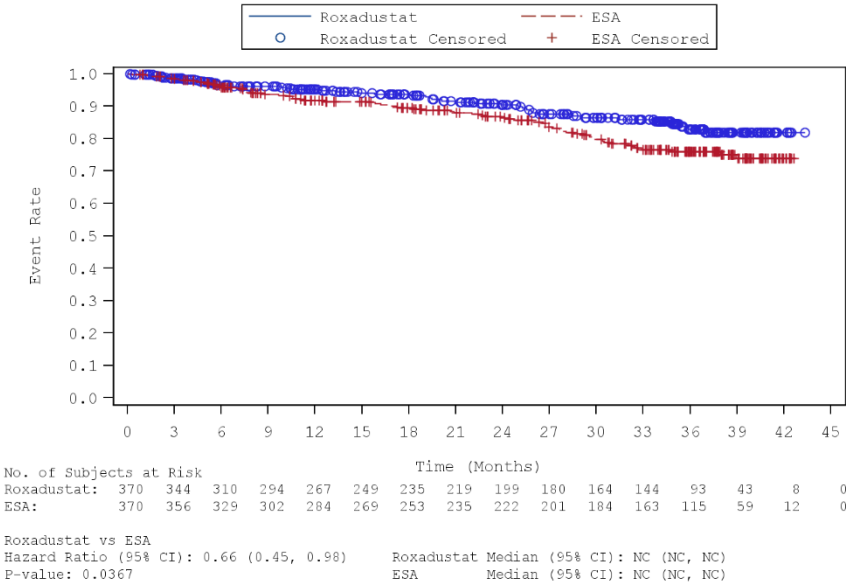


Abbildung Anhang 4G-1500: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

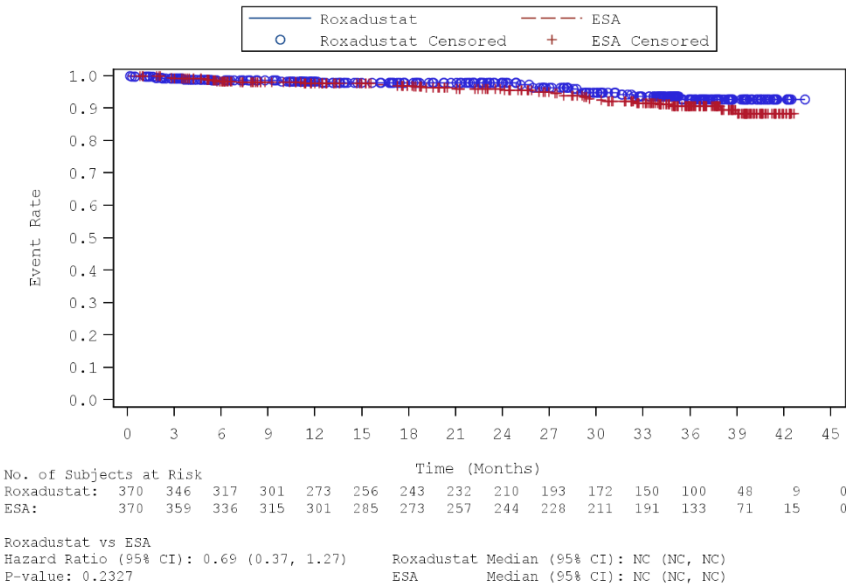


Abbildung Anhang 4G-1501: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Akute respiratorische Insuffizienz“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

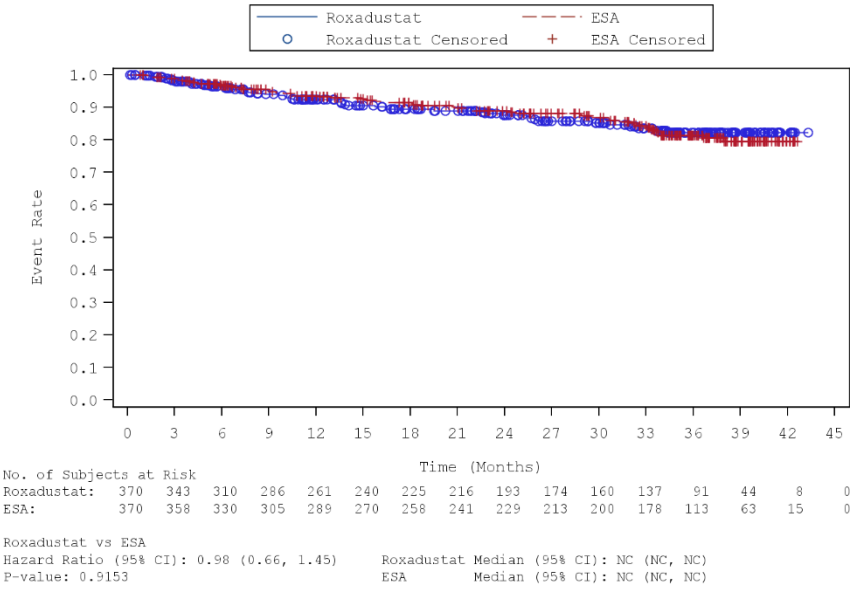


Abbildung Anhang 4G-1502: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

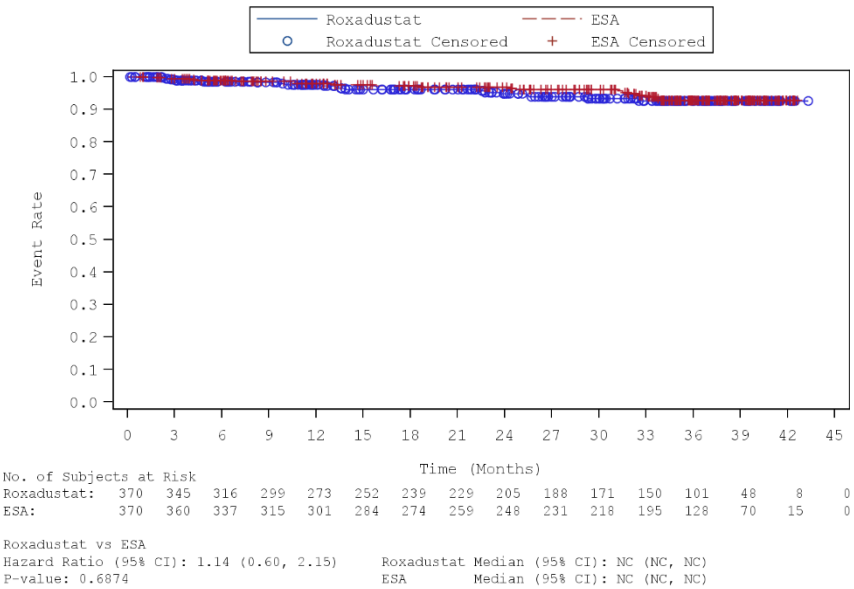


Abbildung Anhang 4G-1503: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

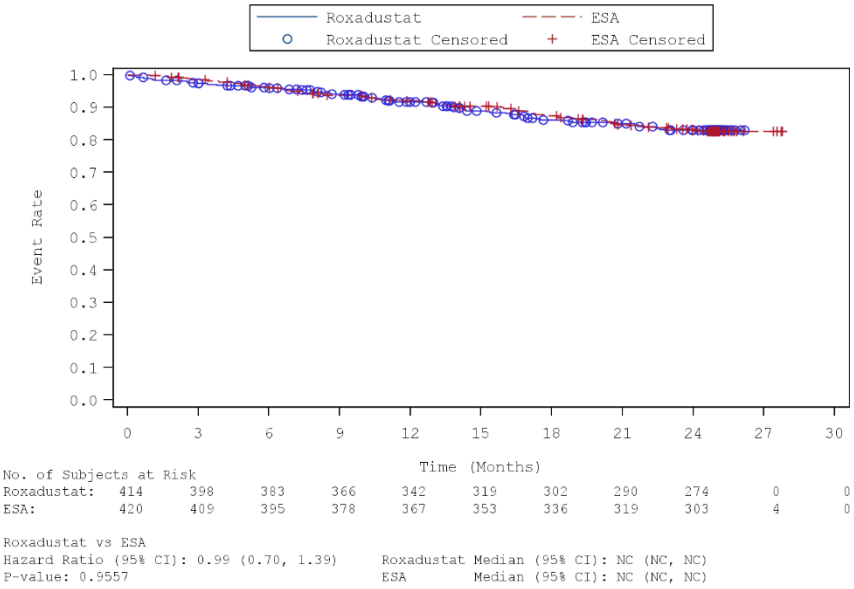


Abbildung Anhang 4G-1504: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Herzerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

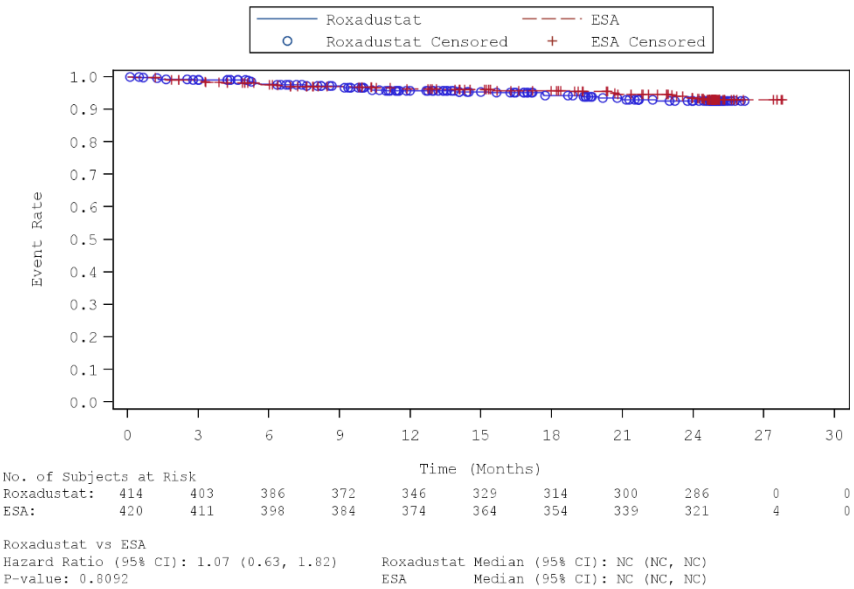


Abbildung Anhang 4G-1505: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

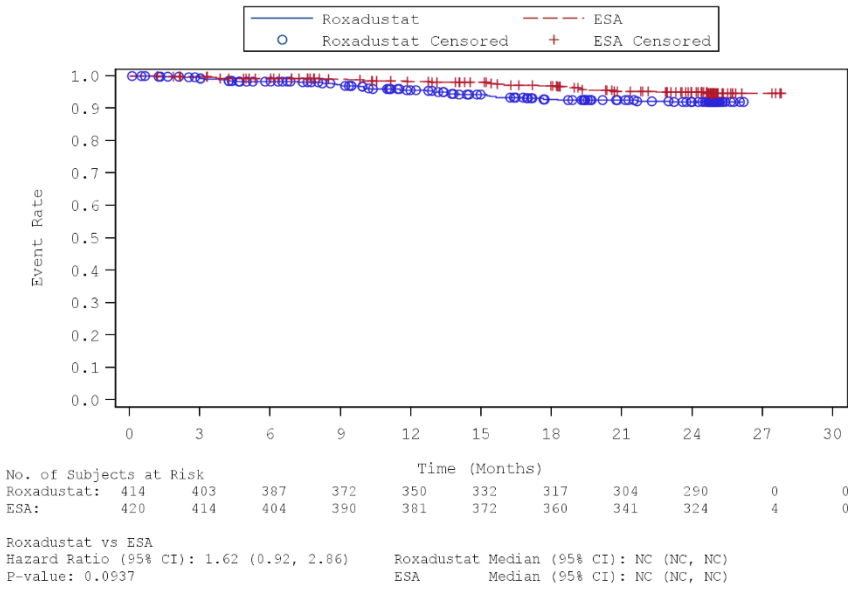


Abbildung Anhang 4G-1506: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

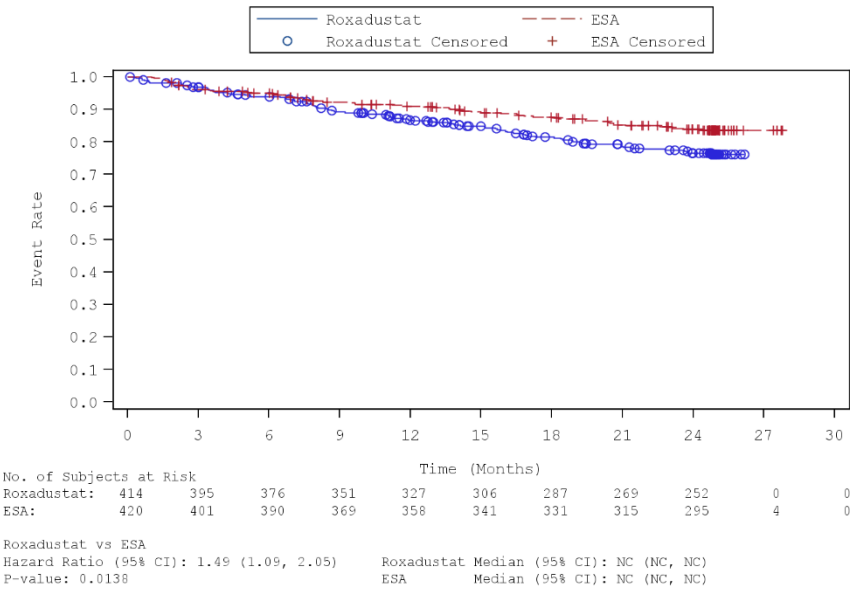


Abbildung Anhang 4G-1507: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

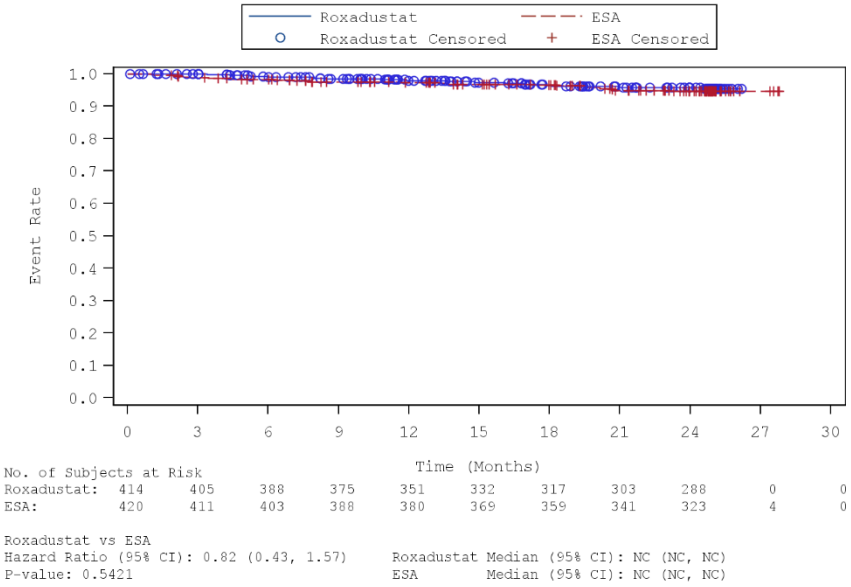


Abbildung Anhang 4G-1508: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

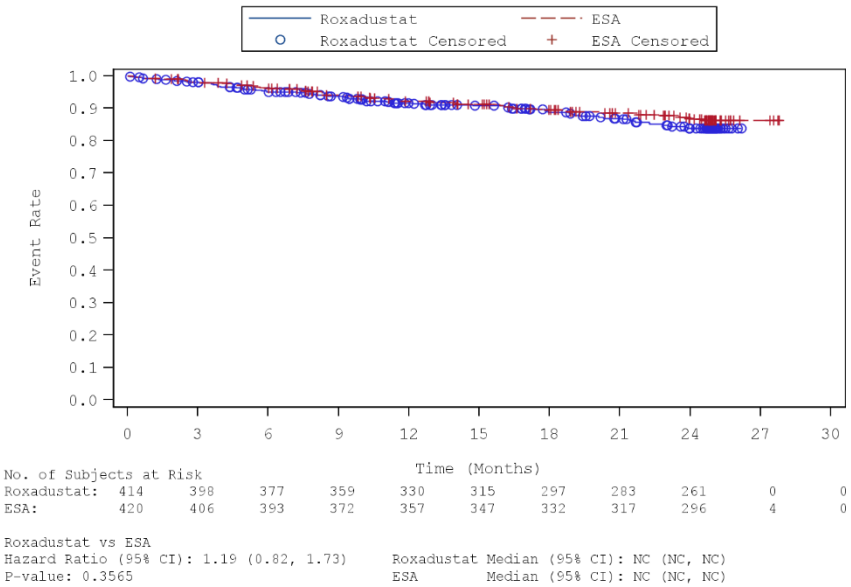


Abbildung Anhang 4G-1509: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

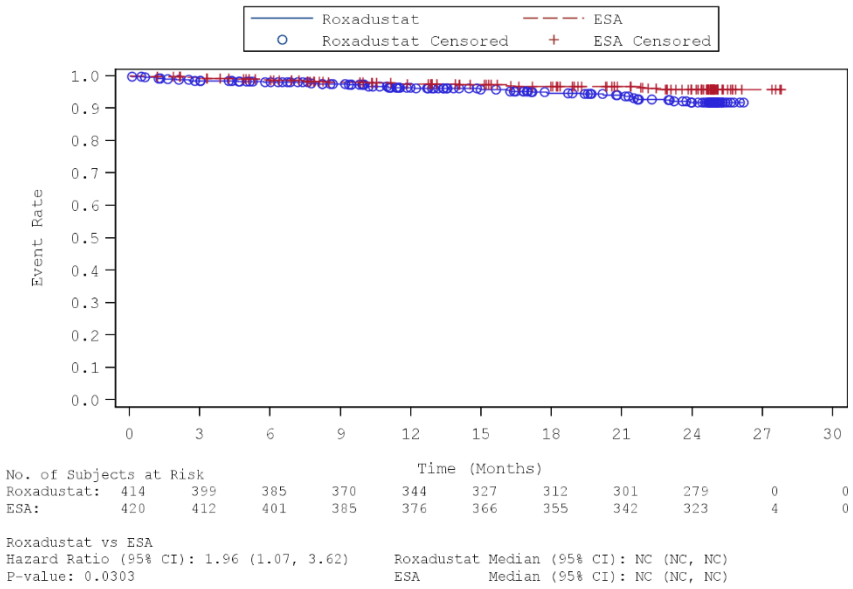


Abbildung Anhang 4G-1510: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

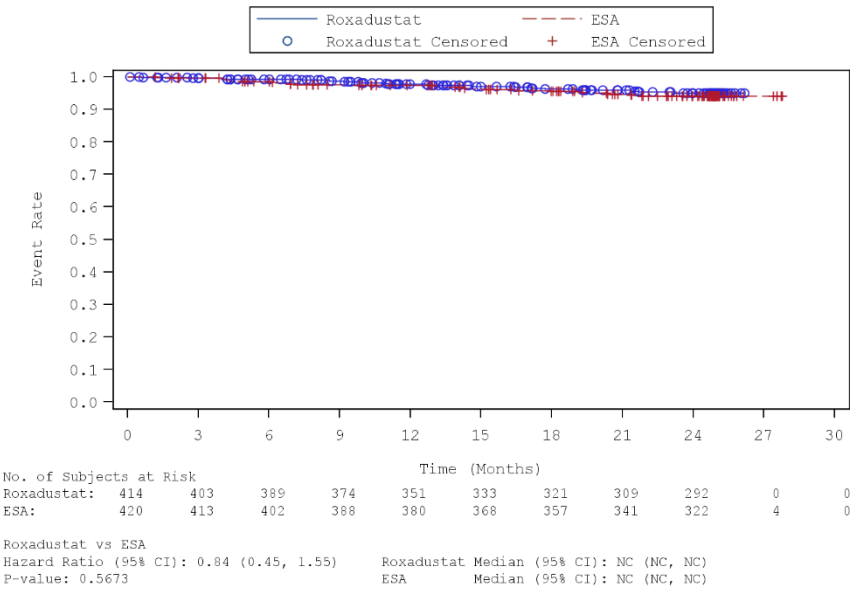


Abbildung Anhang 4G-1511: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

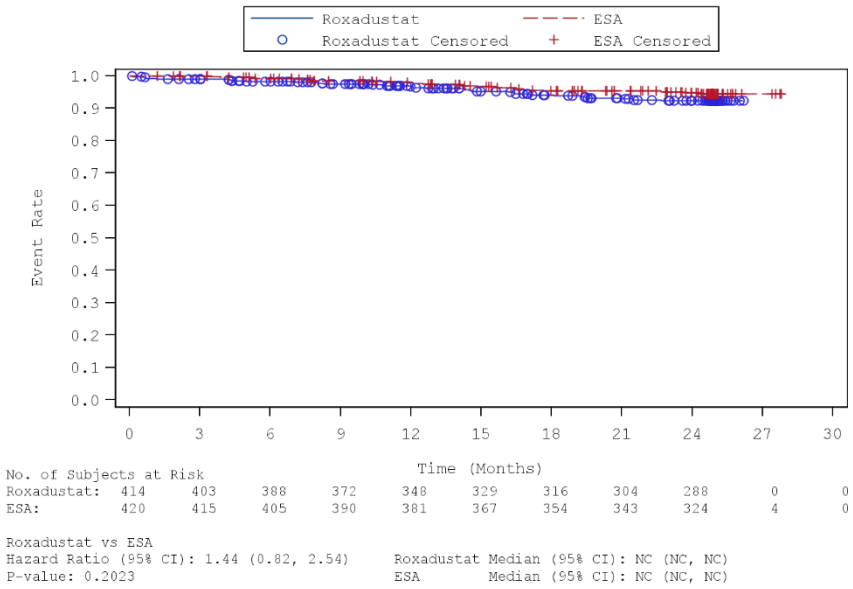


Abbildung Anhang 4G-1512: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

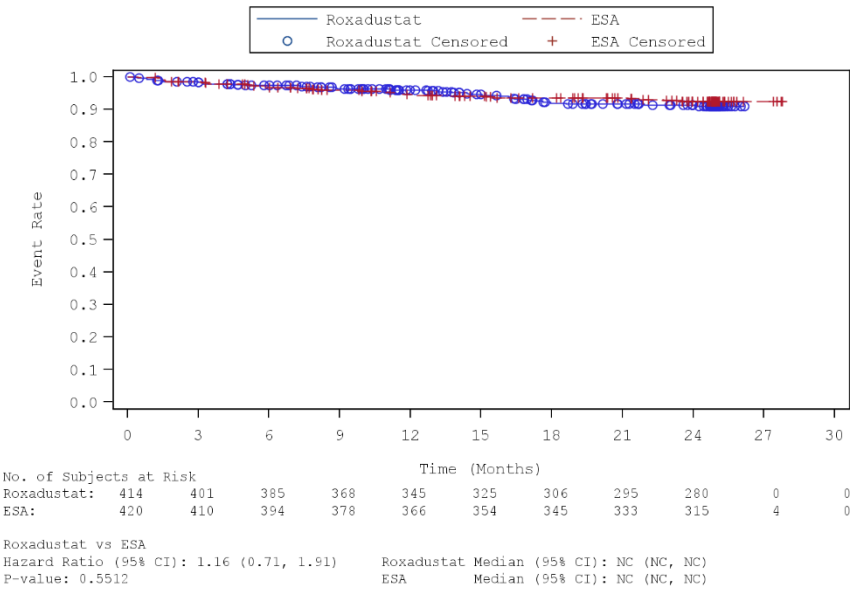


Abbildung Anhang 4G-1513: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Gefäßerkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

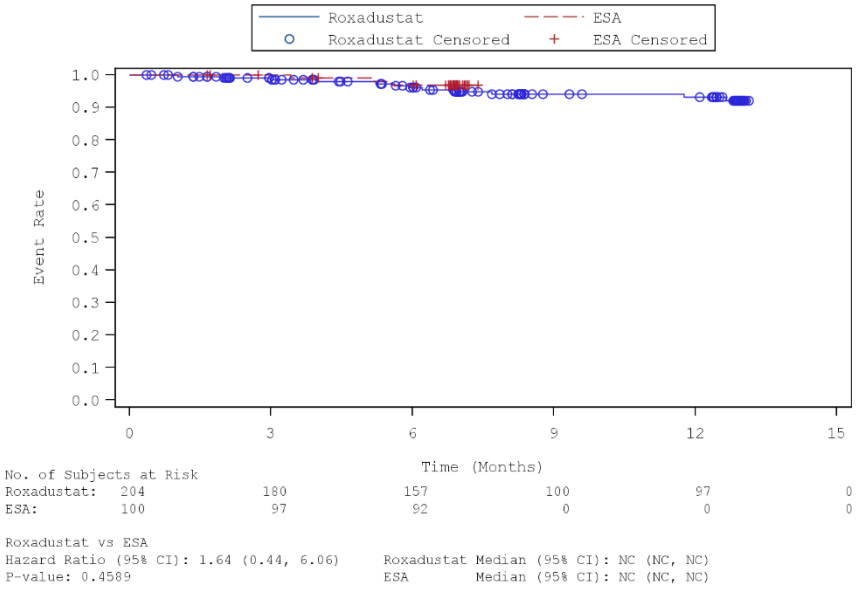


Abbildung Anhang 4G-1514: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

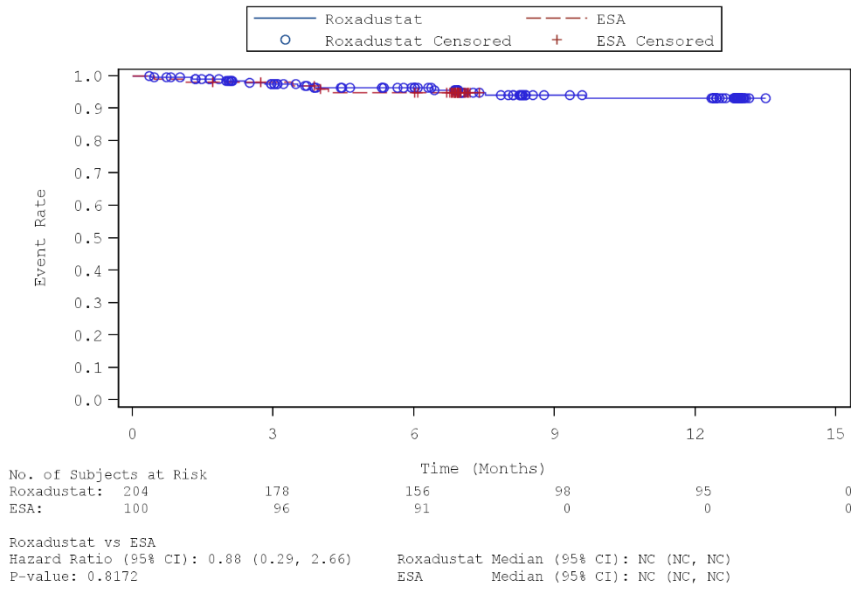


Abbildung Anhang 4G-1515: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie FGCL-4592-806

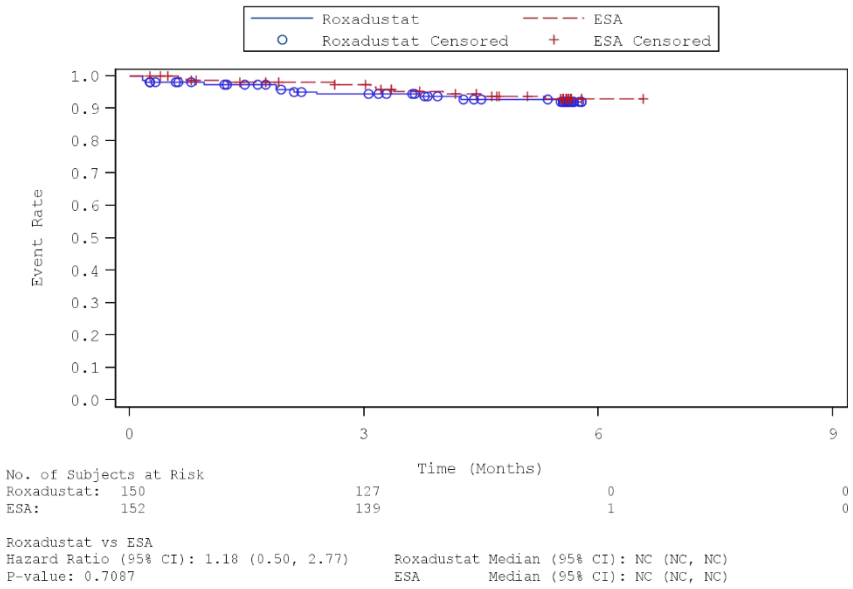


Abbildung Anhang 4G-1516: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE“ (on-study) – Studie 1517-CL-0307

4G.1.5.9.5 „Therapieabbruch aufgrund von UE (SOC/PT)“

Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – on-study

Tabelle Anhang 4G-195: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Thrombozytopenie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	0 (0,0)
Atrioventrikulärer Block komplett	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Augenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Altersbedingte Makuladegeneration	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	0 (0,0)
Dysphagie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erbrechen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Behandlungsversagen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leberfibrose	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	323	5 (1,5)	293	2 (0,7)
Pneumonie	323	1 (0,3)	293	2 (0,7)
Pneumonie durch Bakterien	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Pulmonale Sepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Sepsis	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Hautinfektion mit Staphylokokken	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Urosepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Virusinfektion	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lipase erhöht	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Knochenschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	323	7 (2,2)	293	6 (2,0)
Akute myeloische Leukämie	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Adenokarzinom des Magens	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Adenokarzinom des Kolons	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Brustkrebs Stadium I	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Chronische myelomonozytäre Leukämie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Bösartiges Melanom	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Metastase	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Prostatakarzinom	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Kopfschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	323	4 (1,2)	293	2 (0,7)
Akute Nierenschädigung	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	323	3 (0,9)	293	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Lungenödem	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Epidermolysis acuta toxica	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-196: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Herzinsuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Dysphagie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leberfibrose	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	323	4 (1,2)	293	2 (0,7)
Pneumonie	323	1 (0,3)	293	2 (0,7)
Pulmonale Sepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Sepsis	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Hautinfektion mit Staphylokokken	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Virusinfektion	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lipase erhöht	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Knochenschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	323	5 (1,5)	293	5 (1,7)
Akute myeloische Leukämie	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Adenokarzinom des Magens	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Adenokarzinom des Kolons	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Brustkrebs Stadium I	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Chronische myelomonozytäre Leukämie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Adenokarzinom der Speiseröhre	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Prostatakarzinom	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Kopfschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	2 (0,7)
Terminale Nierenerkrankung	323	2 (0,6)	293	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lungenödem	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-197: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Stauungsinsuffizienz	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	1 (0,8)
Ulkus duodeni mit Blutung	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Cholangitis sklerosierend	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Eosinophilenzahl erhöht	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Rektalkarzinom	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	131	2 (1,5)	131	0 (0,0)
Verschluss der Arteria cerebri	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Dysgeusie	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	131	8 (6,1)	131	5 (3,8)
Azotämie	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Chronische Nierenerkrankung	131	6 (4,6)	131	4 (3,1)
Terminale Nierenerkrankung	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Nierenversagen	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Ekzem asteatotisch	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.				

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-198: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Anämie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Thrombozytopenie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	522	8 (1,5)	517	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Herzstillstand	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Myokardinfarkt	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Sinustachykardie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	522	4 (0,8)	517	0 (0,0)
Obstipation	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Magengeschwür mit Perforation	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Übelkeit	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Erbrechen	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Cholestase	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Rupturierte Leberzyste	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	522	14 (2,7)	517	12 (2,3)
Akute Hepatitis C	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Chronische Hepatitis B	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Clostridium difficile-Kolitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Tuberkulose des weiblichen Genitaltrakts	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Gallenblasenempyem	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis B	522	2 (0,4)	517	4 (0,8)
Hepatitis C	522	4 (0,8)	517	4 (0,8)
Infektiöse Hepatitis	522	0 (0,0)	517	2 (0,4)
Meningitis	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Peritonitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Pneumonie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Sepsis	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Septischer Schock	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Komminutivfraktur	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Oberschenkelfraktur	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Untersuchungen				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	2 (0,4)
Leberenzym erhöht	522	1 (0,2)	517	1 (0,2)
Hepatitis A Antikörper positiv	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis C Antikörper positiv	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	522	3 (0,6)	517	1 (0,2)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Bösartige Neubildung des Gaumens	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Ovarialadenom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Nierenzellkarzinom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	3 (0,6)
Aphasie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Enzephalopathie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hämorrhagischer Schlaganfall	522	2 (0,4)	517	2 (0,4)
Hemiparese	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Krampfanfall	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	522	1 (0,2)	517	1 (0,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	522	3 (0,6)	517	1 (0,2)
Hypertonie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hypertensive Krise	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hypertensiver Notfall	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Hypotonie	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Periphere Ischämie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-199: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	1.048	0 (0,0)	1.053	2 (0,2)
Reine Erythrozytenaplasie	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Retikulinfibrose im Knochenmark	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	9 (0,9)	1.053	3 (0,3)
Akuter Myokardinfarkt	1.048	3 (0,3)	1.053	1 (0,1)
Herzstillstand	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Herzbeuteltamponade	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Kardiovaskuläre Erkrankung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Palpitationen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	1.048	12 (1,1)	1.053	0 (0,0)
Abdominale Beschwerden	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Analulkus	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Obstipation	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Diarrhö	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Enterokutanfistel	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hämorrhoiden	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Entzündliche Darmerkrankung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Übelkeit	1.048	5 (0,5)	1.053	0 (0,0)
Pankreatitis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Dünndarmobstruktion	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erbrechen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	1.048	4 (0,4)	1.053	4 (0,4)
Tod	1.048	3 (0,3)	1.053	3 (0,3)
Ermüdung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheits-zustandes	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Steatosis hepatis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hepatitis toxisch	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	1.048	7 (0,7)	1.053	2 (0,2)
Bakterielle Sepsis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gangrän	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
HIV-Infektion	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hepatitis C	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Peritonitis	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Pneumonie	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Sepsis	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Septischer Schock	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Verzögerte Transplantatfunktion	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Untersuchungen				
Jegliches UE	1.048	2 (0,2)	1.053	2 (0,2)
Körpertemperatur erhöht	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hämoglobin erniedrigt	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Leberenzym erhöht	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	1.048	0 (0,0)	1.053	2 (0,2)
Adulte Gedeihstörung	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Appetit verringert	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Fibromyalgie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	1.048	3 (0,3)	1.053	3 (0,3)
Adenokarzinom des Kolons	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Kolonkrebs mit Metastasen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Endometriales Adenokarzinom	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gastrointestinales Karzinom	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Ösophaguskarzinom	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	1.048	5 (0,5)	1.053	5 (0,5)
Hirnblutung	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Hirninfarkt	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Demenz	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Kopfschmerzen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Rückenmarkskompression	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	1.048	4 (0,4)	1.053	1 (0,1)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Azotämie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	1.048	2 (0,2)	1.053	1 (0,1)
Nierenversagen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	1.048	5 (0,5)	1.053	0 (0,0)
Husten	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Dyspnoe	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenembolie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenfibrose	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	1.048	4 (0,4)	1.053	1 (0,1)
Hyperhidrosis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Pruritus	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Ausschlag	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Schwellendes Gesicht	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	6 (0,6)	1.053	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hypertonie	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Hypertensive Krise	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hypertensiver Notfall	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Vaskulitis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-200: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Anämie	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	4 (1,1)
Herzstillstand	370	1 (0,3)	370	3 (0,8)
Herz- und Atemstillstand	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	2 (0,5)
Abdominalschmerz	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Kolitis	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Übelkeit	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Pankreatitis akut	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erbrechen	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Asthenie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	3 (0,8)
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Hepatitis C	370	0 (0,0)	370	2 (0,5)
Nekrotisierende Fasziitis	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Pneumonie	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Sepsis	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Septischer Schock	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Kalziphylaxie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Appetit verringert	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Zervikale spinale Stenose	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	6 (1,6)
Brustkrebs Stadium II	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Karzinoider Tumor des Magens	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Cholangiokarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Große granuläre Lymphozytose	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Plasmazellmyelom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Nierenzellkarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Plattenepithelkarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	3 (0,8)
Schlaganfall im Kleinhirn	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Demenz	370	1 (0,3)	370	1 (0,3)
Krampfanfall	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Angst	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Raumforderung Niere	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erektionsstörung	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	1 (0,3)
Akute respiratorische Insuffizienz	370	1 (0,3)	370	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Dermatitis bullös	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Hypertonie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Periphere Ischämie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-201: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	414	7 (1,7)	420	6 (1,4)
Akutes Koronarsyndrom	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Herzstillstand	414	0 (0,0)	420	3 (0,7)
Herzinsuffizienz	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Herzinsuffizienz akut	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Kardiopulmonales Versagen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kammerflimmern	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	414	5 (1,2)	420	0 (0,0)
Abdominalschmerz	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Intestinale Ischämie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Perforiertes Intestinalulkus	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Übelkeit	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Erbrechen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	414	6 (1,4)	420	1 (0,2)
Tod	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Fieber	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	414	3 (0,7)	420	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	414	6 (1,4)	420	1 (0,2)
Enzephalomyelitis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Endokarditis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Bakterielle Pankreatitis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Pneumonie	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Akute Pyelonephritis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Sepsis	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Hautinfektion	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Oberschenkelhalsfraktur	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	414	5 (1,2)	420	5 (1,2)
Akute myeloische Leukämie	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Gutartiger Ovarialtumor	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Blasenkrebs	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kolorektalkarzinom mit Metastasen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Angiomyolipom der Niere	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Metastatische Neubildung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Prostatakarzinom	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Hirnblutung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Angst	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	414	0 (0,0)	420	2 (0,5)
Atelektase	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Lungenödem	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Atemstillstand	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Therapieabbruch	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Errötung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Hypotonie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Vaskulitis nekrotisierend	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-202: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	204	3 (1,5)	100	1 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Myokardinfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Sinusbradykardie	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	204	5 (2,5)	100	0 (0,0)
Gastrointestinale Perforation	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Übelkeit	204	3 (1,5)	100	0 (0,0)
Erbrechen	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Peritonitis	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)
Rippenfraktur	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Hyperkaliämie	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Hypoglykämie	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Brustkrebs	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Aneurysma der Arteria basilaris	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Hirnstamminfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Transitorische ischämische Attacke	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Pruritus	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	204	4 (2,0)	100	0 (0,0)
Nierentransplantation	204	4 (2,0)	100	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-203: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Blutungsanämie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	150	2 (1,3)	152	2 (1,3)
Akuter Myokardinfarkt	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Angina pectoris	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Atrioventrikulärer Block komplett	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Stauungsinsuffizienz	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Hörsturz	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Augenerkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Makulaödem	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Verschluss eines Gefäßstents	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Zellulitis	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Hämoglobin erniedrigt	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	150	0 (0,0)	152	4 (2,6)
Basalzellkarzinom	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Karzinom der Lippe und/oder der Mundhöhle	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Übergangszellkarzinom	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Hirninfarkt	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Angst	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Koronarangioplastie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	150	3 (2,0)	152	1 (0,7)
Tiefe Venenthrombose	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Hypertonie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Jugularvenenthrombose	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.				

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-204: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
on-study				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	97	3 (3,1)	32	0 (0,0)
Ileus	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Erbrechen	97	2 (2,1)	32	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Hämoglobin erniedrigt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	97	2 (2,1)	32	0 (0,0)
Hirninfarkt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Lakunärinfarkt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Venöse Embolie	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-205: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Thrombozytopenie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	0 (0,0)
Atrioventrikulärer Block komplett	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Augenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Altersbedingte Makuladegeneration	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	0 (0,0)
Dysphagie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erbrechen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Behandlungsversagen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leberfibrose	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	323	5 (1,5)	293	1 (0,3)
Pneumonie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Pneumonie durch Bakterien	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Pulmonale Sepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Sepsis	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Hautinfektion mit Staphylokokken	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Urosepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Virusinfektion	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lipase erhöht	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Knochenschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	323	7 (2,2)	293	4 (1,4)
Adenokarzinom des Kolons	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Brustkrebs Stadium I	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Chronische myelomonozytäre Leukämie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Bösartiges Melanom	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Metastase	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Prostatakarzinom	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Kopfschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	323	4 (1,2)	293	2 (0,7)
Akute Nierenschädigung	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	323	3 (0,9)	293	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Lungenödem	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Epidermolysis acuta toxica	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-206: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Dysphagie	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Leberfibrose	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	323	4 (1,2)	293	1 (0,3)
Pneumonie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Pulmonale Sepsis	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Sepsis	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Hautinfektion mit Staphylokokken	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Virusinfektion	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate verringert	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lipase erhöht	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Knochenschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	323	5 (1,5)	293	3 (1,0)
Adenokarzinom des Kolons	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Brustkrebs Stadium I	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Chronische myelomonozytäre Leukämie	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)
Adenokarzinom der Speiseröhre	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Prostatakarzinom	323	1 (0,3)	293	1 (0,3)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Kopfschmerzen	323	1 (0,3)	293	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	323	2 (0,6)	293	2 (0,7)
Terminale Nierenerkrankung	323	2 (0,6)	293	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
Lungenödem	323	0 (0,0)	293	1 (0,3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-207: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Ulkus duodeni mit Blutung	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Cholangitis sklerosierend	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)

Studie 1517-CL-0310 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Untersuchungen				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Eosinophilenzahl erhöht	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Rektalkarzinom	131	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	131	2 (1,5)	131	0 (0,0)
Verschluss der Arteria cerebri	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Dysgeusie	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	131	6 (4,6)	131	3 (2,3)
Chronische Nierenerkrankung	131	5 (3,8)	131	3 (2,3)
Nierenversagen	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)
Ekzem asteatotisch	131	1 (0,8)	131	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-208: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Thrombozytopenie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	522	6 (1,1)	517	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Myokardinfarkt	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Sinustachykardie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	522	4 (0,8)	517	0 (0,0)
Obstipation	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Magengeschwür mit Perforation	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Übelkeit	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Erbrechen	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	522	2 (0,4)	517	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Cholestase	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Rupturierte Leberzyste	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	522	13 (2,5)	517	9 (1,7)
Akute Hepatitis C	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Clostridium difficile-Kolitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Tuberkulose des weiblichen Genitaltrakts	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Gallenblasenempyem	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis B	522	2 (0,4)	517	4 (0,8)
Hepatitis C	522	3 (0,6)	517	4 (0,8)
Meningitis	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Peritonitis	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Sepsis	522	3 (0,6)	517	0 (0,0)
Septischer Schock	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Komminutivfraktur	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Oberschenkelfraktur	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Untersuchungen				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	2 (0,4)
Leberenzym erhöht	522	1 (0,2)	517	1 (0,2)
Hepatitis A Antikörper positiv	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hepatitis C Antikörper positiv	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	522	3 (0,6)	517	1 (0,2)
Bösartige Neubildung des Gaumens	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Ovarialadenom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Nierenzellkarzinom	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	2 (0,4)
Hämorrhagischer Schlaganfall	522	2 (0,4)	517	1 (0,2)
Krampfanfall	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	522	1 (0,2)	517	1 (0,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	522	2 (0,4)	517	1 (0,2)
Hypertonie	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hypertensive Krise	522	1 (0,2)	517	0 (0,0)
Hypertensiver Notfall	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
Hypotonie	522	0 (0,0)	517	1 (0,2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-209: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	1.048	0 (0,0)	1.053	2 (0,2)
Pure red cell aplasia	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Retikulinfibrose im Knochenmark	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	7 (0,7)	1.053	3 (0,3)
Akuter Myokardinfarkt	1.048	3 (0,3)	1.053	1 (0,1)
Herzinsuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Herzbeuteltamponade	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Kardiovaskuläre Erkrankung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Palpitationen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	1.048	12 (1,1)	1.053	0 (0,0)
Abdominale Beschwerden	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Analulkus	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Obstipation	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Diarrhö	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Enterokutanfistel	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hämorrhoiden	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Entzündliche Darmerkrankung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Übelkeit	1.048	5 (0,5)	1.053	0 (0,0)
Pankreatitis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Dünndarmobstruktion	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erbrechen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	1.048	4 (0,4)	1.053	4 (0,4)
Tod	1.048	3 (0,3)	1.053	3 (0,3)
Ermüdung	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheits-zustandes	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Steatosis hepatis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hepatitis toxisch	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	1.048	7 (0,7)	1.053	2 (0,2)
Bakterielle Sepsis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gangrän	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
HIV-Infektion	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hepatitis C	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Peritonitis	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Pneumonie	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Sepsis	1.048	3 (0,3)	1.053	0 (0,0)
Septischer Schock	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Verzögerte Transplantat-funktion	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Untersuchungen				
Jegliches UE	1.048	2 (0,2)	1.053	2 (0,2)
Körpertemperatur erhöht	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hämoglobin erniedrigt	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Leberenzym erhöht	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	1.048	0 (0,0)	1.053	2 (0,2)
Adulte Gedeihstörung	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Appetit verringert	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Fibromyalgie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	1.048	3 (0,3)	1.053	3 (0,3)
Adenokarzinom des Kolons	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Kolonkrebs mit Metastasen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Endometriales Adenokarzinom	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Gastrointestinales Karzinom	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Ösophaguskarzinom	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	1.048	5 (0,5)	1.053	4 (0,4)
Hirnblutung	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Hirninfarkt	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Kopfschmerzen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Rückenmarks-kompression	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	1.048	3 (0,3)	1.053	1 (0,1)
Azotämie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	1.048	1 (0,1)	1.053	1 (0,1)
Nierenversagen	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	1.048	5 (0,5)	1.053	0 (0,0)
Husten	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Dyspnö	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenembolie	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Lungenfibrose	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	1.048	4 (0,4)	1.053	1 (0,1)
Hyperhidrosis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Pruritus	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Ausschlag	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Schwellendes Gesicht	1.048	0 (0,0)	1.053	1 (0,1)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	1.048	6 (0,6)	1.053	0 (0,0)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Tiefe Venenthrombose	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hypertonie	1.048	2 (0,2)	1.053	0 (0,0)
Hypertensive Krise	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Hypertensiver Notfall	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
Vaskulitis	1.048	1 (0,1)	1.053	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-210: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Anämie	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	2 (0,5)
Herzstillstand	370	1 (0,3)	370	2 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	2 (0,5)
Abdominalschmerz	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Kolitis	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Übelkeit	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Pankreatitis akut	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erbrechen	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Asthenie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	3 (0,8)
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Hepatitis C	370	0 (0,0)	370	2 (0,5)
Pneumonie	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Sepsis	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	370	3 (0,8)	370	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Appetit verringert	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	6 (1,6)
Karzinoider Tumor des Magens	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Cholangiokarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Grosse granuläre Lymphozytose	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Plasmazellmyelom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Nierenzellkarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Plattenepithelkarzinom	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	3 (0,8)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Schlaganfall im Kleinhirn	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Demenz	370	1 (0,3)	370	1 (0,3)
Krampfanfall	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Angst	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Raumforderung Niere	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erektionsstörung	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Akute respiratorische Insuffizienz	370	0 (0,0)	370	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Dermatitis bullös	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	370	2 (0,5)	370	0 (0,0)
Hypertonie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)
Periphere Ischämie	370	1 (0,3)	370	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-211: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	414	7 (1,7)	420	6 (1,4)
Akutes Koronarsyndrom	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Herzstillstand	414	0 (0,0)	420	3 (0,7)
Herzinsuffizienz	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Herzinsuffizienz akut	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Kardiopulmonales Versagen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kammerflimmern	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	414	5 (1,2)	420	0 (0,0)
Abdominalschmerz	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Intestinale Ischämie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Perforiertes Intestinalulkus	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Übelkeit	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Erbrechen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	414	6 (1,4)	420	1 (0,2)
Tod	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Fieber	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	414	3 (0,7)	420	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	414	6 (1,4)	420	1 (0,2)
Enzephalomyelitis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Endokarditis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Bakterielle Pankreatitis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Pneumonie	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Akute Pyelonephritis	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Sepsis	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Hautinfektion	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Oberschenkelhalsfraktur	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	414	5 (1,2)	420	5 (1,2)
Akute myeloische Leukämie	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Gutartiger Ovarialtumor	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Blasenkrebs	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kolorektalkarzinom mit Metastasen	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Angiomyolipom der Niere	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Metastatische Neubildung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Prostatakarzinom	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Hirnblutung	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Angst	414	2 (0,5)	420	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliches UE	414	0 (0,0)	420	2 (0,5)
Atelektase	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Lungenödem	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Atemstillstand	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Therapieabbruch	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	414	2 (0,5)	420	1 (0,2)
Flush	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Hypotonie	414	1 (0,2)	420	0 (0,0)
Vaskulitis nekrotisierend	414	0 (0,0)	420	1 (0,2)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-212: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 **SOC** **PT**	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	204	3 (1,5)	100	1 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Myokardinfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Sinusbradykardie	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	204	5 (2,5)	100	0 (0,0)
Gastrointestinale Perforation	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Übelkeit	204	3 (1,5)	100	0 (0,0)
Erbrechen	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Peritonitis	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliches UE	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)
Rippenfraktur	204	0 (0,0)	100	1 (1,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)
Hyperkaliämie	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Hypoglykämie	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Brustkrebs	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	204	2 (1,0)	100	0 (0,0)

Studie FGCL-4592-806 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Aneurysma der Arteria basilaris	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Hirnstamminfarkt	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Transitorische ischämische Attacke	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliches UE	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Pruritus	204	1 (0,5)	100	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	204	4 (2,0)	100	0 (0,0)
Nierentransplantation	204	4 (2,0)	100	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-213: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Blutungsanämie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Jegliches UE	150	2 (1,3)	152	2 (1,3)
Akuter Myokardinfarkt	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Angina pectoris	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Atrioventrikulärer Block komplett	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Stauungsinsuffizienz	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Augenerkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Makulaödem	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Verschluss eines Gefäßstents	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Zellulitis	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Hämoglobin erniedrigt	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliches UE	150	0 (0,0)	152	4 (2,6)
Basalzellkarzinom	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Karzinom der Lippe und/oder der Mundhöhle	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Übergangszellkarzinom	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Hirninfarkt	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Angst	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Jegliches UE	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Koronarangioplastie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	150	3 (2,0)	152	1 (0,7)
Tiefe Venenthrombose	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Hypertonie	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Jugularvenenthrombose	150	1 (0,7)	152	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	150	0 (0,0)	152	1 (0,7)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.				

Studie 1517-CL-0307 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle Anhang 4G-214: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0304

Studie 1517-CL-0304 SOC PT	**Roxadustat**		**ESA**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
OT-7				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliches UE	97	3 (3,1)	32	0 (0,0)
Ileus	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Erbrechen	97	2 (2,1)	32	0 (0,0)
Untersuchungen				
Jegliches UE	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Hämoglobin erniedrigt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliches UE	97	2 (2,1)	32	0 (0,0)
Hirninfarkt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Lakunärinfarkt	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Jegliches UE	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
Venöse Embolie	97	1 (1,0)	32	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im Folgenden werden Ergebnisse nur dann in Textform beschrieben, wenn ein Abbruchgrund auf SOC- oder PT-Ebene mehr als 1 % in mind. einem Studienarm auftrat.

NDD-Patienten

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (5/323) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 0,7 % (2/293) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) erlitten im Roxadustat-Arm 2,2 % (7/323) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), sowie 2,0 % (6/293) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) erlitten im Roxadustat-Arm 1,2 % (4/323) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie 0,7 % (2/293) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erlitten im Roxadustat-Arm 1,2 % (4/323) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 0,7 % (2/293) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (5/323) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), sowie 1,7 % (5/293) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0310

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0310 erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (2/131) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0310 erlitten im Roxadustat-Arm 6,1 % (8/131) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie 3,8 % (5/131) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Chronische Nierenerkrankung (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0310 erlitten im Roxadustat-Arm 4,6 % (6/131) der Patienten ein PT Chronische Nierenerkrankung, sowie 3,1 % (4/131) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

DD-Patienten

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Herzerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (8/522) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Herzerkrankungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) erlitten im Roxadustat-Arm 2,7 % (14/522) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 2,3 % (12/517) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie ROCKIES (D5740C00002)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie ROCKIES (D5740C00002) erlitten im Roxadustat-Arm 1,1 % (12/1.048) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Herzerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 0,3 % (1/370) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Herzerkrankungen, sowie 1,1 % (4/370) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) erlitten im Roxadustat-Arm 0,8 % (3/370) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), sowie 1,6 % (6/370) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Herzerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 1,7 % (7/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Herzerkrankungen, sowie 1,4 % (6/420) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 1,2 % (5/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 1,4 % (6/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, sowie 0,2 % (1/420) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 1,4 % (6/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie 0,2 % (1/420) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) erlitten im Roxadustat-Arm 1,2 % (5/414) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), sowie 1,2 % (5/420) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie FGCL-4592-806

Herzerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (3/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Herzerkrankungen, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Herzerkrankungen – Sinusbradykardie (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlittet im Roxadustat-Arm keiner der Patienten ein PT Sinusbradykardie, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 2,5 % (5/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,5 % (3/204) der Patienten ein PT Übelkeit, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (2/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (2/204) der Patienten ein PT Peritonitis, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlittet im Roxadustat-Arm keiner der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Rippenfraktur (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlittet im Roxadustat-Arm keiner der Patienten ein PT Rippenfraktur, sowie 1,0 % (1/100) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Untersuchungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (2/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Untersuchungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (2/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (2/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Chirurgische und medizinische Eingriffe – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 2,0 % (4/204) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Chirurgische und medizinische Eingriffe – Nierentransplantation (on-study)

In der SAF-Population der Studie FGCL-4592-806 erlitten im Roxadustat-Arm 2,0 % (4/204) der Patienten ein PT Nierentransplantation, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0307

Herzerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlitten im Roxadustat-Arm 1,3 % (2/150) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Herzerkrankungen, sowie 1,3 % (2/152) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlittet im Roxadustat-Arm keiner der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), sowie 2,6 % (4/152) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Vorteil zugunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0307 erlitten im Roxadustat-Arm 2,0 % (3/150) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gefäßerkrankungen, sowie 0,7 % (1/152) der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Studie 1517-CL-0304

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 3,1 % (3/97) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Ileus (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein PT Ileus, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 2,1 % (2/97) der Patienten ein PT Erbrechen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Untersuchungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Untersuchungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Untersuchungen – Hämoglobin erniedrigt (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein PT Hämoglobin erniedrigt, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 2,1 % (2/97) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Hirninfarkt (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein PT Hirninfarkt, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Erkrankungen des Nervensystems – Lakunärinfarkt (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein PT Lakunärinfarkt, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Jegliches UE (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein jegliches schweres UE in der SOC Gefäßerkrankungen, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

Gefäßerkrankungen – Venöse Embolie (on-study)

In der SAF-Population der Studie 1517-CL-0304 erlitten im Roxadustat-Arm 1,0 % (1/97) der Patienten ein PT Venöse Embolie, sowie keiner der Patienten im ESA-Arm. Es zeigte sich damit numerisch ein Nachteil zuungunsten von Roxadustat.

4G.1.5.9.6 Zusammenfassung „UE“ – Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT

Zusammengenommen zeigten die Analysen zu UE, schwere UE und SUE, sowie UESI und Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT eine sehr heterogene Verteilung von Ereignissen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in einem der Studienarme sowohl innerhalb der einzelnen Studien als auch über die neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten Studien hinweg. Insbesondere konnten keine bestimmten SOC oder PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in einem der Studienarme ausgemacht werden, die studienübergreifend im Vergleich zwischen Roxadustat gegenüber ESA zuungunsten bzw. zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels hervorzuheben wären. Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in einem der Studienarme spiegelten sich nicht in entsprechend erhöhter Häufigkeit eines UE bei denselben SOC/PT in den Analysen zu SUE bzw. Therapieabbruch aufgrund von UE wider. In der Vollpublikation zur Studie ChiCTR2000035054 wurden keine UE nach PT mit einer Häufigkeit von mind. 10 Patienten und bei mind. ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm berichtet.

4G.1.5.10 Subgruppenanalysen

Tabelle Anhang 4G-215: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Alters-gruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Hämatologisches Ansprechen				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	●	●	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	●	●	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	●	●	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	●	●	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	●	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	●	●	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	●	●	n. d.[a,b]	○[a]
FGCL-4592-806	○	○	n. d.[a,b]	○
1517-CL-0307	○[a]	●	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0304	○[a]	●	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
ChiCTR2000035054	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]
Vermeidung von Erythrozytentransfusion				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
Vermeidung von iv Eisensubstitution				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
FGCL-4592-806	○	○	n. d.[a,b]	○
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0304	○[a]	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]

Endpunkt **Studie**	**Alters-gruppe**	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Veränderung der EQ-5D VAS				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
Verbesserung im PGIC				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
Veränderung im FACT-An				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
Veränderung im SF-36				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0304	○[a]	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]

Endpunkt **Studie**	**Alters-gruppe**	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
MACE				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
FGCL-4592-806	○	○	n. d.[a,b]	○
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0304	○[a]	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
MACE+				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
UE				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0310	○	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	○	○	○[a]	○[a]
ROCKIES (D5740C00002)	○[a]	○	○[a]	○[a]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
PYRENEES (1517-CL-0613)	○	○	n. d.[a,b]	○[a]
FGCL-4592-806	○	○	n. d.[a,b]	○
1517-CL-0307	○[a]	○	n. d.[a,b]	○[a]
1517-CL-0304	○[a]	○	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
ChiCTR2000035054	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]	n. d.[c]

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Im Vergleich zu *a priori* geplanter Subgruppenanalyse wurden Trennkategorien im Rahmen der Harmonisierung zw. den Studien *post hoc* angepasst.
b: Weniger als 2 Subgruppenkategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
c: Zur Prüfarzt-initiierten Studie ChiCTR2000035054 waren nur begrenzte Informationen in Form der

Endpunkt Studie	Alters-gruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Vollpublikation verfügbar. Subgruppenanalysen konnten basierend auf den verfügbaren Daten nicht durchgeführt werden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4G.1.5.10.1 Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen

4G.1.5.10.1.1 Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“

Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline und Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen

Tabelle Anhang 4G-216: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,877	0,192	n. d.[a]	0,505
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,920	0,153	n. d.[a]	0,623
1517-CL-0310	0,672	0,105	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,407	0,462	0,788	0,636
ROCKIES (D5740C00002)	0,305	0,114	0,187	0,801
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,410	0,922	n. d.[a]	0,971
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,268	0,966	n. d.[a]	**0,046**
FGCL-4592-806	0,725	0,605	n. d.[a]	0,599
1517-CL-0307	0,618	0,664	n. d.[a]	0,493
1517-CL-0304	0,571	0,478	n. d.[a]	n. d.[a]
Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,584	0,290	n. d.[a]	0,240
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,470	0,326	n. d.[a]	0,141
1517-CL-0310	0,811	0,782	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**0,049**	0,057	0,821	0,786
ROCKIES (D5740C00002)	0,241	0,638	0,116	0,300
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,380	0,862	n. d.[a]	0,506
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,667	0,572	n. d.[a]	0,207
FGCL-4592-806	0,496	0,877	n. d.[a]	0,441
1517-CL-0307	0,955	0,466	n. d.[a]	0,192

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
1517-CL-0304	0,453	0,539	n. d.[a]	n. d.[a]

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.2 Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“

Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion

Tabelle Anhang 4G-217: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von Erythrozytentransfusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,170	0,990	n. d.[a]	0,531
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,259	0,822	n. d.[a]	0,193
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,534	0,863	0,420	0,980
ROCKIES (D5740C00002)	0,270	0,299	0,522	0,573
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,400	0,817	n. d.[a]	0,696
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,274	0,515	n. d.[a]	0,085

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.3 Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“

Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution und mittlere monatliche iv Eisensubstitution

Tabelle Anhang 4G-218: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,086	0,145	n. d.[a]	0,498
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,232	0,099	n. d.[a]	0,540
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,194	0,510	**0,040**	0,324
ROCKIES (D5740C00002)	**0,001**	0,774	0,089	0,190

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,525	0,607	n. d.[a]	0,551
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,157	0,813	n. d.[a]	0,461
FGCL-4592-806	0,990	0,507	n. d.[a]	0,292
1517-CL-0307	0,403	0,956	n. d.[a]	0,341
1517-CL-0304	0,333	0,227	n. d.[a]	n. d.[a]
Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) von Tag 1 bis Wo. 36				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,494	0,294	n. d.[a]	0,999
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,558	0,333	n. d.[a]	0,949
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,706	0,028	0,132	0,495
ROCKIES (D5740C00002)	0,634	0,638	0,111	0,316
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,638	0,636	n. d.[a]	0,060
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,056	0,495	n. d.[a]	0,418

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.4 Endpunkt „EQ-5D VAS“

Veränderung der EQ-5D VAS

Tabelle Anhang 4G-219: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**< 0,001**	0,685	n. d.[a]	0,100
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,002**	0,667	n. d.[a]	0,187
1517-CL-0310	0,434	0,347	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,581	0,763	0,412	0,687
ROCKIES (D5740C00002)	0,133	0,995	0,531	0,765
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,701	0,939	n. d.[a]	0,676
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,135	0,280	n. d.[a]	0,512
1517-CL-0307	0,806	0,268	n. d.[a]	0,645

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.5 Endpunkt „PGIC“

Zeit bis zur Verbesserung im PGIC

Tabelle Anhang 4G-220: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung im PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Zeit bis zur generellen Verbesserung PGIC				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,113	0,350	n. d.[a]	0,635
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,137	0,393	n. d.[a]	0,548
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,609	0,721	n. d.[a]	0,452
Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,066	0,699	n. d.[a]	0,896
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,044**	0,797	n. d.[a]	0,986
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,712	0,961	n. d.[a]	0,224

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.6 Endpunkt „FACT-An“

Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline und Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An

Tabelle Anhang 4G-221: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,028**	0,558	n. d.[a]	0,207
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,026**	0,456	n. d.[a]	0,308
1517-CL-0310	0,947	0,107	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,461	0,714	0,279	0,451
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,143	0,834	n. d.[a]	0,925
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,618	0,390	n. d.[a]	0,501
1517-CL-0307	0,345	0,626	n. d.[a]	0,866

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,016**	0,935	n. d.[a]	0,071
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,017**	0,787	n. d.[a]	0,142
1517-CL-0310	0,751	0,299	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,483	0,721	0,796	0,747
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,356	0,757	n. d.[a]	0,431
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,846	0,366	n. d.[a]	0,323
1517-CL-0307	0,573	0,589	n. d.[a]	0,589
Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An AnS				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,580	0,193	n. d.[a]	0,919
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,650	0,158	n. d.[a]	0,849
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,776	0,543	0,557	0,670
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,620	0,976	n. d.[a]	0,168
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,214	0,119	n. d.[a]	0,231
1517-CL-0307	0,871	0,882	n. d.[a]	0,152
Zeit bis zur ersten Verbesserung im FACT-An Total-Score				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,580	0,193	n. d.[a]	0,919
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,650	0,158	n. d.[a]	0,849
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a,b]	n. d.[a,b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,776	0,543	0,557	0,670
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,620	0,976	n. d.[a]	0,168
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,214	0,119	n. d.[a]	0,231
1517-CL-0307	0,871	0,882	n. d.[a]	0,152

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
b: Ereigniszeit-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Vgl. Ergebnisse zu „Veränderung der Skalen des FACT-An zu Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt Wo. 24“.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.7 Endpunkt „SF-36“

Veränderung der Skalen des SF-36

Tabelle Anhang 4G-222: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Veränderung der Skalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,001**	0,960	n. d.[a]	0,420
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,002**	0,970	n. d.[a]	0,441
1517-CL-0310	0,666	**0,011**	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,745	0,611	0,266	0,711
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,056	0,600	n. d.[a]	0,633
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,295	0,485	n. d.[a]	0,053
1517-CL-0307	0,949	0,862	n. d.[a]	0,593
1517-CL-0304	0,290	0,778	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,002**	0,955	n. d.[a]	0,130
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,001**	0,806	n. d.[a]	0,182
1517-CL-0310	0,538	0,513	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,538	0,820	0,054	0,834
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,201	0,506	n. d.[a]	0,389
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,619	0,965	n. d.[a]	0,249
1517-CL-0307	0,297	0,099	n. d.[a]	0,389
1517-CL-0304	0,540	0,204	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,390	0,800	n. d.[a]	0,156
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,389	0,845	n. d.[a]	0,200
1517-CL-0310	0,623	0,105	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,474	0,868	0,624	**0,025**
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,490	0,383	n. d.[a]	0,691
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,816	0,240	n. d.[a]	0,375
1517-CL-0307	0,342	0,305	n. d.[a]	**0,037**
1517-CL-0304	0,920	0,886	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,001**	0,523	n. d.[a]	0,999
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	< **0,001**	0,474	n. d.[a]	0,969
1517-CL-0310	0,151	**0,013**	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,984	0,612	0,775	0,839
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,199	0,646	n. d.[a]	0,762
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,270	0,204	n. d.[a]	0,165
1517-CL-0307	0,917	0,275	n. d.[a]	0,368
1517-CL-0304	0,195	0,123	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	**0,006**	0,653	n. d.[a]	0,489
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	**0,005**	0,703	n. d.[a]	0,549
1517-CL-0310	0,435	0,066	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,297	0,663	0,656	0,995
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,729	0,234	n. d.[a]	0,946
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,719	0,783	n. d.[a]	0,260
1517-CL-0307	0,614	0,923	n. d.[a]	0,461
1517-CL-0304	0,826	0,891	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,517	0,469	n. d.[a]	**0,017**
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,542	0,482	n. d.[a]	**0,036**
1517-CL-0310	0,266	0,910	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,554	0,312	0,228	0,943
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,994	0,780	n. d.[a]	0,985
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,946	0,491	n. d.[a]	0,082
1517-CL-0307	0,148	0,996	n. d.[a]	**0,036**
1517-CL-0304	0,947	0,961	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,534	0,699	n. d.[a]	**0,022**
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,438	0,911	n. d.[a]	**0,026**
1517-CL-0310	0,847	0,477	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,577	0,437	0,081	0,177
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,558	0,213	n. d.[a]	0,502
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,171	0,959	n. d.[a]	0,329
1517-CL-0307	0,392	0,941	n. d.[a]	0,506
1517-CL-0304	0,522	0,363	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,258	0,932	n. d.[a]	0,288
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,248	0,971	n. d.[a]	0,339
1517-CL-0310	0,879	**0,004**	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,746	0,848	0,209	0,550
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,541	0,630	n. d.[a]	0,995
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,131	0,052	n. d.[a]	0,775
1517-CL-0307	0,530	0,809	n. d.[a]	**0,017**
1517-CL-0304	0,689	0,234	n. d.[a]	n. d.[a]
Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	< **0,001**	0,777	n. d.[a]	0,561
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	< **0,001**	0,781	n. d.[a]	0,633
1517-CL-0310	0,449	0,326	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,360	0,797	0,261	0,762
SIERRAS (FGCL-4592-064)	**0,027**	0,960	n. d.[a]	0,663
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,493	0,981	n. d.[a]	0,055
1517-CL-0307	0,680	0,539	n. d.[a]	0,071
1517-CL-0304	0,573	0,317	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,620	0,860	n. d.[a]	0,064
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,537	0,916	n. d.[a]	0,087
1517-CL-0310	0,431	**0,027**	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,201	0,742	0,120	0,567
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,806	0,242	n. d.[a]	0,782
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,438	0,309	n. d.[a]	0,447
1517-CL-0307	0,315	0,283	n. d.[a]	0,224
1517-CL-0304	0,490	0,208	n. d.[a]	n. d.[a]

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.8 Endpunkt „MACE/MACE+“

Zeit bis zum ersten MACE/MACE+

Tabelle Anhang 4G-223: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „MACE/MACE“ (OT-7) (inkl. Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
MACE – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,800	0,208	n. d.[a]	0,932
1517-CL-0310	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,820	0,304	**0,040**	0,972
ROCKIES (D5740C00002)	0,314	0,519	0,581	0,494
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,755	0,452	n. d.[a]	0,102
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,524	0,700	n. d.[a]	0,519
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
MACE+ – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,992	0,318	n. d.[a]	0,740
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,807	0,370	**0,017**	0,908
ROCKIES (D5740C00002)	0,052	0,833	0,966	0,148
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,232	0,183	n. d.[a]	0,322
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,669	0,674	n. d.[a]	0,704
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,993
Tod jeglicher Ursache – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,415	0,222	n. d.[a]	0,829
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,860	0,218	0,129	0,970
ROCKIES (D5740C00002)	0,652	0,560	0,833	0,862
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,248	0,748	n. d.[a]	0,869
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,229	0,713	n. d.[a]	0,938
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Myokardinfarkt – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	0,767	n. d.[a]	0,598
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,431	0,790	0,239	0,988
ROCKIES (D5740C00002)	0,483	0,763	0,875	0,624
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,451	0,384	n. d.[a]	0,099
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,493	0,584	n. d.[a]	0,465
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Schlaganfall – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,487	0,589	0,108	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,145	0,631	0,262	0,289
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,990
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Hospitalisierung für unstabile Angina – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
ROCKIES (D5740C00002)	0,999	0,751	n. d.[b]	0,988
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
Hospitalisierung für kongestive Herzinsuffizienz – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,598	0,449	n. d.[a]	0,286
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,946	0,838	0,685	0,987
ROCKIES (D5740C00002)	0,352	0,181	0,316	0,077
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,141	0,126	n. d.[a]	0,699
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,114	0,279	n. d.[a]	0,115
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]

a: Weniger als 2 Subgruppenkategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen b: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppenkategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-224: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „MACE/MACE+“ (on-study) (inkl. Einzelkomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
MACE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,959	0,249	n. d.[a]	0,648
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,909	0,306	0,060	0,889
ROCKIES (D5740C00002)	0,769	0,967	0,438	0,790
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,523	0,954	n. d.[a]	0,510
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,679	0,584	n. d.[a]	0,331
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
MACE+ – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,910	0,355	n. d.[a]	0,536
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,976	0,348	**0,012**	0,945
ROCKIES (D5740C00002)	0,389	0,760	0,894	0,224
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,289	0,582	n. d.[a]	0,948
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,823	0,507	n. d.[a]	0,485
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,993
Tod jeglicher Ursache – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,745	0,266	n. d.[a]	0,900
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,818	0,237	0,267	0,850
ROCKIES (D5740C00002)	0,766	0,900	0,788	0,923
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,460	0,895	n. d.[a]	0,964
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,364	0,780	n. d.[a]	0,416
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Myokardinfarkt – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,224	0,660	n. d.[a]	0,798
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,543	0,672	0,135	0,990
ROCKIES (D5740C00002)	0,644	0,823	0,650	0,789
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,550	0,531	n. d.[a]	0,073
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,716	0,674	n. d.[a]	0,665
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Schlaganfall – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,618	0,742	0,129	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,075	0,893	0,420	0,225
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,165	0,632	n. d.[a]	0,097
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Hospitalisierung für unstabile Angina – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,876	0,960	0,533	0,153
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,659
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Hospitalisierung für kongestive Herzinsuffizienz – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,562	0,447	n. d.[a]	0,247
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,992	0,589	0,563	0,985
ROCKIES (D5740C00002)	0,363	0,183	0,465	0,215
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,194	0,127	n. d.[a]	0,960
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,061	0,398	n. d.[a]	0,124
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]

a: Weniger als 2 Subgruppenkategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen b: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppenkategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.9 Endpunkt „UE“

Zeit bis zum ersten UE

Tabelle Anhang 4G-225: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Jegliches UE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,467	0,247	n. d.[a]	0,280
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,274	0,599	n. d.[a]	0,573
1517-CL-0310	0,464	0,337	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,567	0,726	0,171	0,828
ROCKIES (D5740C00002)	0,448	0,758	0,852	0,182
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,726	0,790	n. d.[a]	**0,002**
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,864	0,081	n. d.[a]	0,616
FGCL-4592-806	0,499	0,227	n. d.[a]	0,399
1517-CL-0307	0,214	0,596	n. d.[a]	0,176
1517-CL-0304	0,164	0,753	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Schweres UE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,783	0,073	n. d.[a]	0,886
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,824	0,317	n. d.[a]	0,881
1517-CL-0310	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,099	0,751	**0,023**	0,755
ROCKIES (D5740C00002)	0,126	0,570	0,230	0,618
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,406	0,879	n. d.[a]	0,197
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,176	0,410	n. d.[a]	0,167
FGCL-4592-806	0,986	0,245	n. d.[a]	0,832
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
SUE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,778	**0,024**	n. d.[a]	0,367
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,680	0,077	n. d.[a]	0,927
1517-CL-0310	0,227	0,193	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,299	0,924	**0,005**	0,996
ROCKIES (D5740C00002)	0,575	0,657	0,781	0,497
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,807	0,985	n. d.[a]	0,966
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,462	0,127	n. d.[a]	0,319
FGCL-4592-806	0,760	0,574	n. d.[a]	0,178
1517-CL-0307	0,539	0,969	n. d.[a]	0,838
1517-CL-0304	0,558	0,617	n. d.[a]	n. d.[a]
Therapieabbruch aufgrund von UE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,702	**0,029**	n. d.[a]	0,368
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,942	**0,029**	n. d.[a]	0,988
1517-CL-0310	n. d.[b]	0,890	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,506	0,098	0,952	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,548	0,291	0,452	0,168
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,117	0,633	n. d.[a]	0,892
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,759	0,248	n. d.[a]	0,441
FGCL-4592-806	0,993	0,989	n. d.[a]	0,714
1517-CL-0307	0,780	0,613	n. d.[a]	1,000
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Tod aufgrund von UE – on-study				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,634	0,217	n. d.[a]	0,757
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,473	0,475	n. d.[a]	0,399
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,755	0,500	0,240	0,833
ROCKIES (D5740C00002)	0,698	0,908	0,855	0,775
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,623	0,879	n. d.[a]	0,459
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,451	0,747	n. d.[a]	0,432
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
b: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle Anhang 4G-226: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Tod aufgrund von UE – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,882	0,332	n. d.[a]	0,804
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,750	0,291	n. d.[a]	0,320
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,924	0,881	0,163	0,962
ROCKIES (D5740C00002)	0,661	0,856	0,715	0,750
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,168	0,854	n. d.[a]	0,943
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,243	0,618	n. d.[a]	0,943
FGCL-4592-806	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Therapieabbruch aufgrund von UE – OT-7				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,591	**0,043**	n. d.[a]	0,563
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,742	**0,043**	n. d.[a]	0,989
1517-CL-0310	n. d.[b]	0,657	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,740	0,430	0,663	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,671	0,219	0,460	0,227
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,054	0,991	n. d.[a]	0,678
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,757	0,233	n. d.[a]	0,435
FGCL-4592-806	0,989	0,990	n. d.[a]	0,707
1517-CL-0307	0,773	0,529	n. d.[a]	1,000
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
b: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.9.1 „UE (SOC/PT ≥ 10 % in min. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-227: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zu den Endpunkten „UE (SOC/PT ≥ 10 % in min. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC - PT **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz				
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[a]	0,236	n. d.[a]	0,496
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dehydratation				
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Diabetes mellitus				
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[a]	0,968	n. d.[b]	0,707
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliches UE				
1517-CL-0310	0,273	0,991	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,760	0,147	0,653	0,580
FGCL-4592-806	0,660	0,965	n. d.[b]	0,691
1517-CL-0307	0,756	0,711	n. d.[b]	0,978
Erkrankungen des Immunsystems – Jegliches UE				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	1,000	0,472	n. d.[a]	1,000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches UE				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,518	0,557	0,862	0,975
FGCL-4592-806	0,296	0,444	n. d.[b]	0,950
Herzerkrankungen – Vorhofflimmern				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,141	0,169	0,983	0,987
ROCKIES (D5740C00002)	< **0,001**	0,671	0,543	0,477
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Diarrhö				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,873	0,144	0,835	0,979
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,965	0,288	0,907	0,982
1517-CL-0307	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,816	0,793	0,415	0,990

SOC - PT Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion an der Katheterstelle				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,732	0,079	0,455	1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,331	0,922	0,847	0,987
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypokaliämie				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[a]	1,000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Muskelspasmen				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,362	0,874	0,312	1,000
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,413	0,676	n. d.[b]	0,382
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Myalgie				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[a]	n. d.[a]	1,000	1,000
Gefäßerkrankungen – Hypotonie				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,496	**0,045**	0,495	0,976
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,965	0,636	0,353	0,949
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,187	0,064	n. d.[b]	0,387
FGCL-4592-806	0,142	0,815	n. d.[b]	0,235
Leber- und Gallenerkrankungen – Jegliches UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,461	0,494	0,358	0,739
Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,374	0,729	0,822	0,432
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,281	0,520	n. d.[b]	0,444
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliches UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,473	0,900	0,304	0,862
Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut				
ROCKIES (D5740C00002)	0,850	**0,043**	0,577	0,206
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel				
ROCKIES (D5740C00002)	0,143	0,996	0,651	0,797
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel				
ROCKIES (D5740C00002)	0,801	0,116	0,403	0,737
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,512	0,762	n. d.[b]	0,985
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie				
ROCKIES (D5740C00002)	0,183	0,944	0,450	0,626

SOC - PT Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie				
ROCKIES (D5740C00002)	0,202	0,896	0,247	**0,011**
Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerzen				
ROCKIES (D5740C00002)	0,349	0,948	0,578	0,546
Erkrankungen des Nervensystems – Krampfanfall				
ROCKIES (D5740C00002)	0,725	0,751	1,000	0,603
Gefäßerkrankungen – Tiefe Venenthrombose				
ROCKIES (D5740C00002)	0,765	0,168	0,379	0,978
Gefäßerkrankungen – Hämatom				
ROCKIES (D5740C00002)	0,303	0,653	0,056	0,238
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	0,992
Endokrine Erkrankungen – Jegliches UE				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,616	0,245	n. d.[b]	0,307
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Blutungsanämie				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	0,518
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,393	0,409	n. d.[b]	0,899
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Hämorrhoiden				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	0,945
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Schmerzen während eines Eingriffes				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	1,000	0,780	n. d.[b]	0,873
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation eines Gefäßtransplantats				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,657	0,220	n. d.[b]	0,407
Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Hämaturie				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[a]	0,315	n. d.[b]	0,286
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,504	0,600	n. d.[b]	0,294
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Atemwegkongestion				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	1,000	n. d.[a]	n. d.[b]	0,999
Gefäßerkrankungen – Hypertonie				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,572	0,380	n. d.[b]	0,163
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit				
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,263	0,534	n. d.[b]	0,902

SOC - PT **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Peritonitis				
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	0,991
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Eisenmangel				
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,649	0,137	n. d.[b]	0,670
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches UE				
FGCL-4592-806	0,740	0,493	n. d.[b]	0,201
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches UE				
FGCL-4592-806	0,534	0,521	n. d.[b]	0,308
1517-CL-0307	n. d.[a]	0,687	n. d.[b]	0,993
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden				
FGCL-4592-806	0,994	0,990	n. d.[b]	0,994
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege				
FGCL-4592-806	0,987	**0,040**	n. d.[b]	0,181
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperkaliämie				
FGCL-4592-806	0,994	0,990	n. d.[b]	0,989

Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

a: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.

b: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.9.2 „UESI“

Tabelle Anhang 4G-228: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Jegliches UESI				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,808	**0,002**	n. d.[a]	0,929
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,981	**0,004**	n. d.[a]	0,423
1517-CL-0310	n. d.[a]	0,959	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,640	**0,048**	0,913	0,978
ROCKIES (D5740C00002)	0,112	0,194	0,072	0,853
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,589	0,215	n. d.[a]	**0,019**
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,371	**0,016**	n. d.[a]	0,348
FGCL-4592-806	0,169	0,903	n. d.[a]	0,203
1517-CL-0307	0,829	0,388	n. d.[a]	0,989
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,665	0,071	n. d.[a]	0,988
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,990
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	1,000	0,760	n. d.[b]	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,224	0,927	0,264	0,308
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,938	0,475	n. d.[a]	**0,032**
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	0,905
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,879	**0,036**	n. d.[a]	0,934
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	0,505	**0,019**	n. d.[a]	0,701
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,303	0,104	0,827	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,264	0,435	0,772	0,852
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,824	0,461	n. d.[a]	0,067
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	0,991	n. d.[a]	0,990
FGCL-4592-806	0,180	0,989	n. d.[a]	0,186
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Akute Pankreatitis				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,533	0,067	0,958	0,703
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
Rhabdomyolyse/Myopathie				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
ROCKIES (D5740C00002)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Netzhauterkrankungen				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	0,248	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,764	0,453	0,095	0,989
ROCKIES (D5740C00002)	0,925	0,519	0,520	0,599
SIERRAS (FGCL-4592-064)	1,000	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	0,243	n. d.[a]	1,000
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
Bösartige Tumore				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,497	0,986	n. d.[a]	0,801
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	0,988	n. d.[a]	0,330
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,666	**0,021**	0,440	0,126
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,517	0,096	n. d.[a]	0,296
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,604	0,273	n. d.[a]	0,952
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
Hämatologische bösartige Tumore				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
ROCKIES (D5740C00002)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]

Endpunkt Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Nicht-hämatologische bösartige Tumore				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	0,646	0,991	n. d.[a]	0,989
DOLOMITES (1517-CL-0610) - INTERIMSANALYSE	n. d.[b]	0,993	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[a]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	1,000
ROCKIES (D5740C00002)	0,571	0,085	0,277	0,068
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,349	0,119	n. d.[a]	0,432
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,740	0,211	n. d.[a]	0,988
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[a]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
Lungenembolie				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
ROCKIES (D5740C00002)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
Tiefe Venenthrombose				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0310	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
ROCKIES (D5740C00002)	0,765	0,168	0,379	0,978
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
PYRENEES (1517-CL-0613)	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
FGCL-4592-806	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0307	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]
1517-CL-0304	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]	n. d.[b]

Endpunkt **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
a: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen. b: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4G.1.5.10.1.9.3 „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-229: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC - PT **Studie**	**p-Werte der Interaktionstests**			
	Altersgruppe	**Geschlecht**	**Region**	**Hb-Kategorie zu Baseline**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches schweres UE				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,131	0,712	0,679	0,982
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[a]	1,000
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,826	0,624	0,716	1,000
Untersuchungen – Jegliches schweres UE				
ROCKIES (D5740C00002)	1,000	0,701	n. d.[a]	0,989
Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,634	0,730	**0,050**	**0,019**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliches schweres UE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,136	n. d.[a]	n. d.[a]	0,304
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie				
ROCKIES (D5740C00002)	0,589	0,430	0,995	0,131
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[a]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]

Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

a: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
b: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.1.9.4 „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-230: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Analysen zum Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC - PT Studie	p-Werte der Interaktionstests			
	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Hb-Kategorie zu Baseline
Herzerkrankungen – Stauungsinsuffizienz				
DOLOMITES (1517-CL-0610)	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[a]	0,993
DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse	n. d.[a]	n. d.[a]	n. d.[b]	0,994
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches SUE				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,401	0,494	0,209	0,978
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel				
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	0,888	0,651	0,942	1,000
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,264	0,824	n. d.[b]	0,743
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,063	**0,018**	0,468	0,773
Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches SUE				
ROCKIES (D5740C00002)	0,236	0,920	0,553	0,329
Produktprobleme – Jegliches SUE				
ROCKIES (D5740C00002)	1,000	0,763	0,999	0,748
Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut				
ROCKIES (D5740C00002)	0,905	**0,040**	0,657	0,116
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie				
ROCKIES (D5740C00002)	0,124	0,348	0,937	0,081
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Jegliches SUE				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,402	0,937	n. d.[b]	0,393
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenödem				
SIERRAS (FGCL-4592-064)	0,502	n. d.[a]	n. d.[b]	n. d.[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches SUE				
PYRENEES (1517-CL-0613)	0,929	0,473	n. d.[b]	0,492

Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

a: Weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
b: Weniger als 2 Subgruppen-Kategorien, die das Kriterium der Anzahl Patienten (min. 10) erfüllen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.1.5.10.2 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“

Tabelle Anhang 4G-231: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des Hb-Wertes (g/dl) zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Studie PYRENEES (1517-CL-0613) Subgruppen	Roxadustat		ESA		Roxadustat vs. ESA	
	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	n/N[a] (%)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g[b] [95%-KI]
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	315/362 (87,0)	0,50 (0,04)	338/365 (92,6)	0,20 (0,04)	0,30 [0,19; 0,41] p < 0,001	0,34 [0,19; 0,50]
Gruppe 2	45/53 (84,9)	0,25 (0,12)	53/56 (94,6)	0,26 (0,11)	-0,01 [-0,29; 0,27] p = 0,951	-0,01 [-0,40; 0,38]
						Interaktionstest: p = 0,046

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

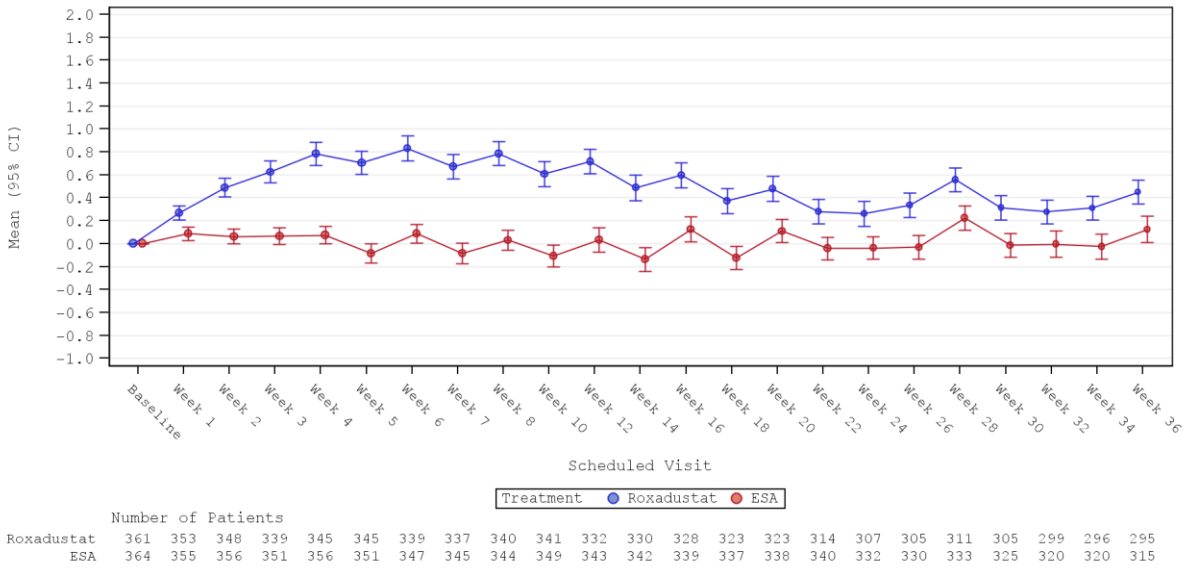


Abbildung Anhang 4G-1517: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

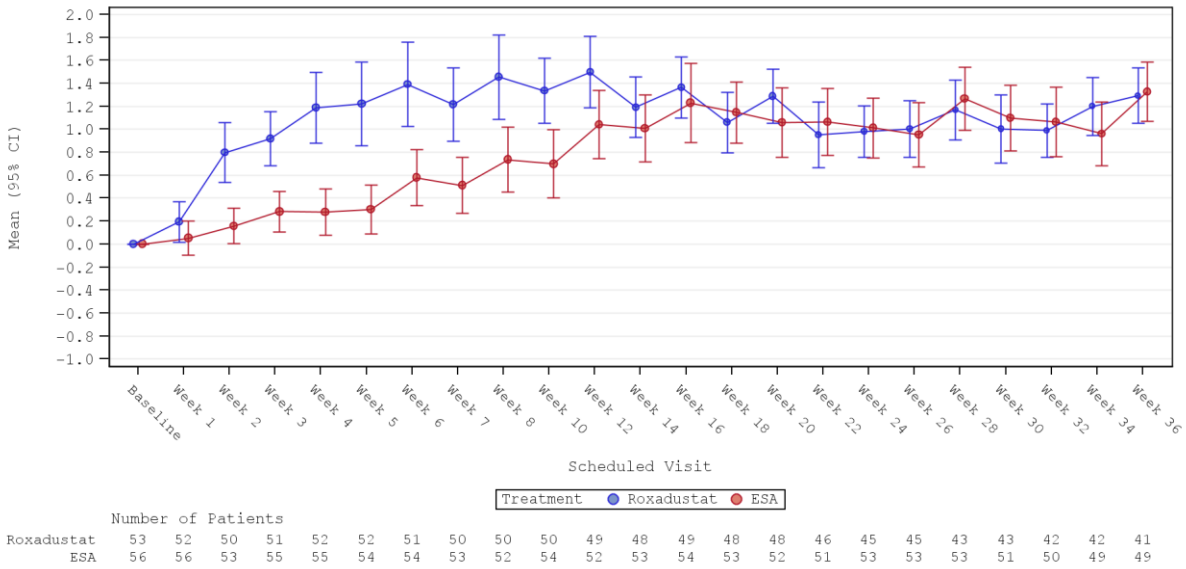


Abbildung Anhang 4G-1518: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline über den Studienverlauf bis zum Ende der Erhaltungsphase (MMRM)“ – Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Tabelle Anhang 4G-232: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Endpunkt **Subgruppen**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen							
Altersgruppe							
≤ 64 J.	381	343 (90,0)	1,4 [1,4; 1,9]	391	350 (89,5)	1,4 [1,4; 1,8]	0,94 [0,81; 1,09] p = 0,433
65 – 74 J.	100	86 (86,0)	1,4 [1,0; 1,6]	94	86 (91,5)	1,8 [1,4; 2,0]	1,15 [0,85; 1,55] p = 0,357
≥ 75 J.	41	33 (80,5)	1,0 [0,7; 1,8]	36	33 (91,7)	2,3 [1,9; 4,2]	1,70 [1,05; 2,76] p = 0,030
							Interaktionstest: p = 0,049

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Endpunkt **Subgruppen**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

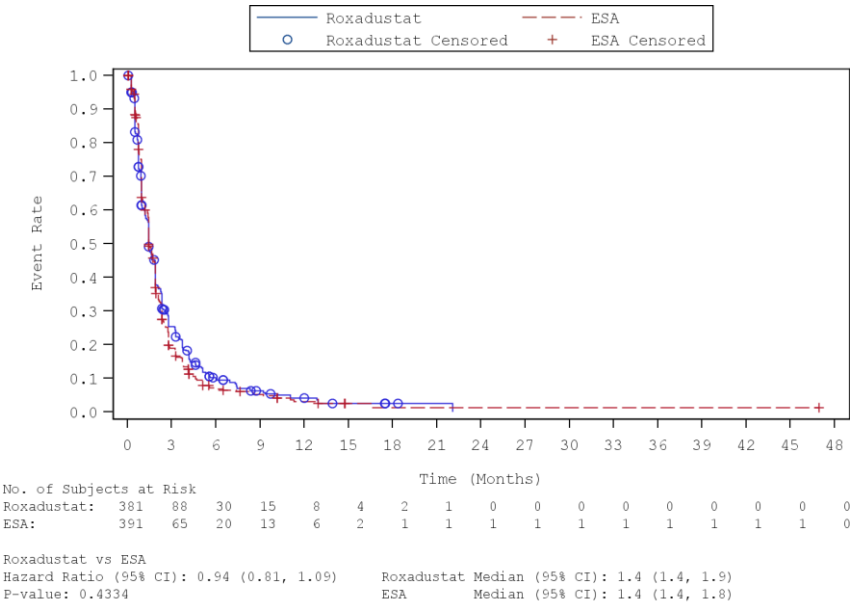


Abbildung Anhang 4G-Anhang 4G-1519: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – ≤ 64 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

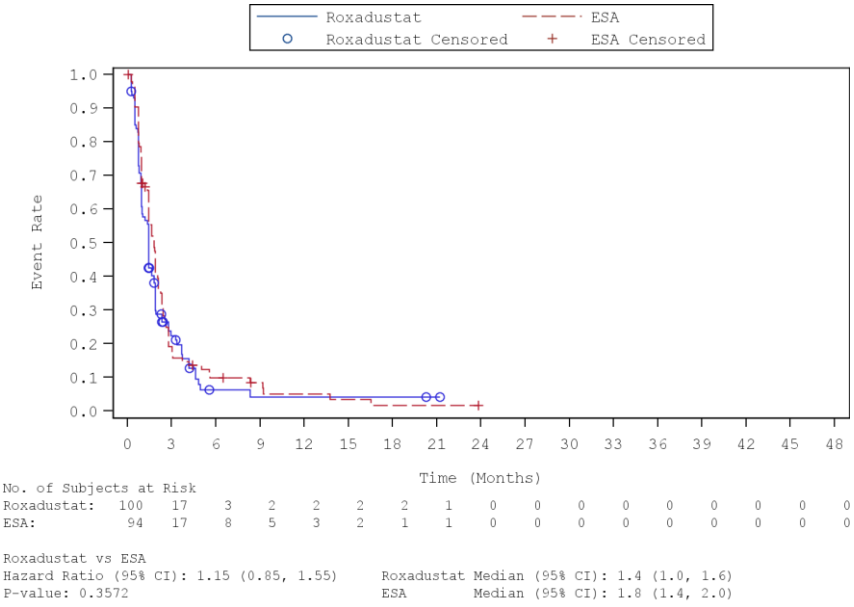


Abbildung Anhang 4G-1520: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – 65 – 74 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

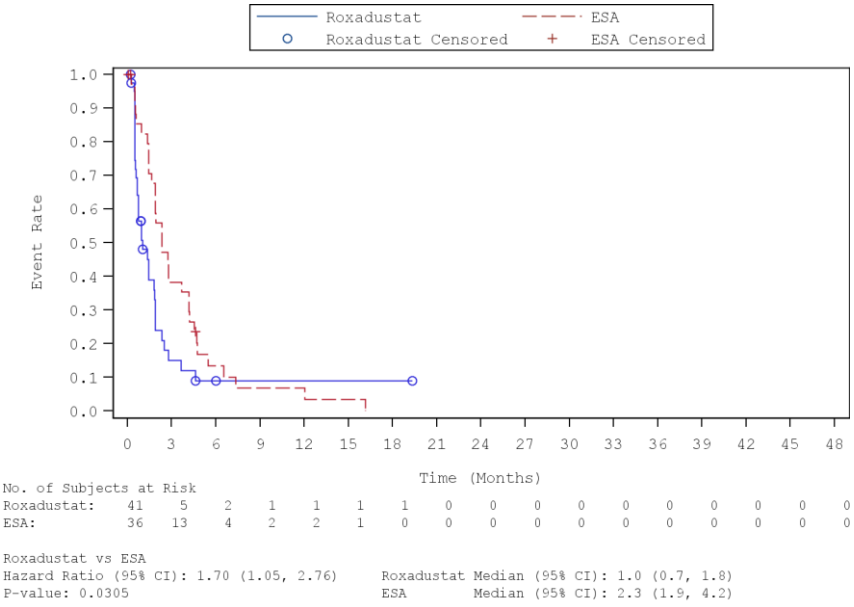


Abbildung Anhang 4G-1521: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen“ – ≥ 75 J. – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

4G.1.5.10.3 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Vermeidung von iv Eisensubstitution“

Tabelle Anhang 4G-233: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Endpunkt **Subgruppen**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution							
Region							
Europa	305	213 (69,8)	6,6 [4,9; 8,6]	307	254 (82,7)	2,1 [1,8; 2,3]	0,58 [0,49; 0,70] p < 0,001
US	127	93 (73,2)	4,8 [2,9; 7,6]	125	97 (77,6)	3,5 [2,2; 5,3]	0,82 [0,61; 1,08] p = 0,160
Rest der Welt	90	66 (73,3)	8,4 [4,3; 14,4]	89	59 (66,3)	4,4 [2,1; 10,5]	0,89 [0,62; 1,26] p = 0,508
							Interaktionstest: p = 0,040

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Endpunkt **Subgruppen**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

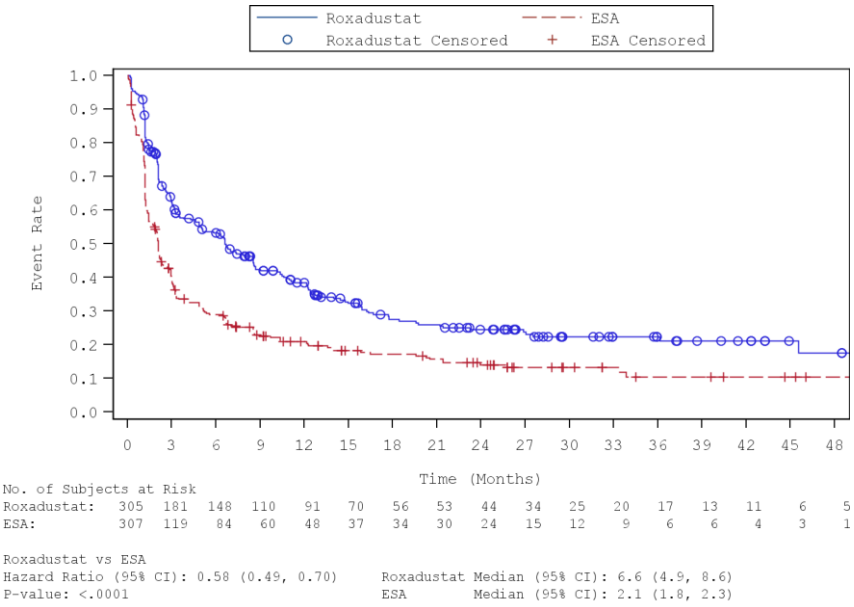


Abbildung Anhang 4G-1522: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

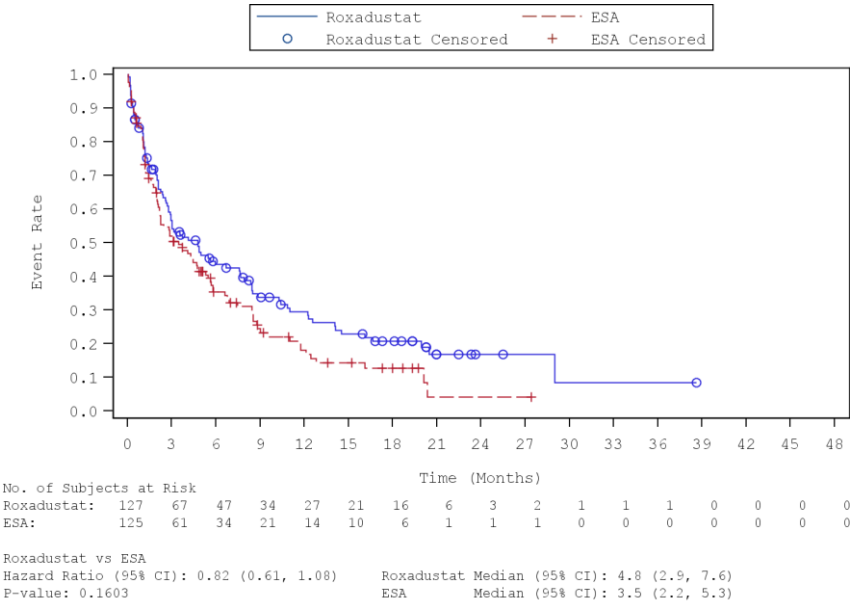


Abbildung Anhang 4G-1523: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

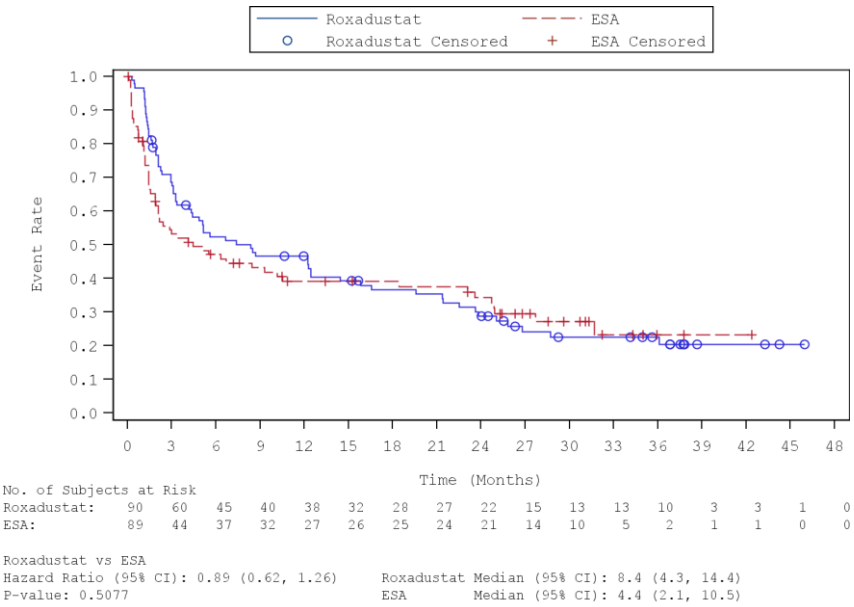


Abbildung Anhang 4G-1524: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-234: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Endpunkt **Subgruppen**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution							
Altersgruppe							
≤ 64 J.	798	234 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	783	313 (40,0)	n. e. [36,8; n. e.]	0,67 [0,56; 0,79] p < 0,001
65 – 74 J.	174	77 (44,3)	31,9 [20,5; n. e.]	177	66 (37,3)	n. e. [35,2; n. e.]	1,33 [0,96; 1,85] p = 0,086
≥ 75 J.	79	35 (44,3)	36,1 [16,2; n. e.]	95	45 (47,4)	19,4 [10,8; n. e.]	0,86 [0,56; 1,35] p = 0,519
							Interaktionstest: p = 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

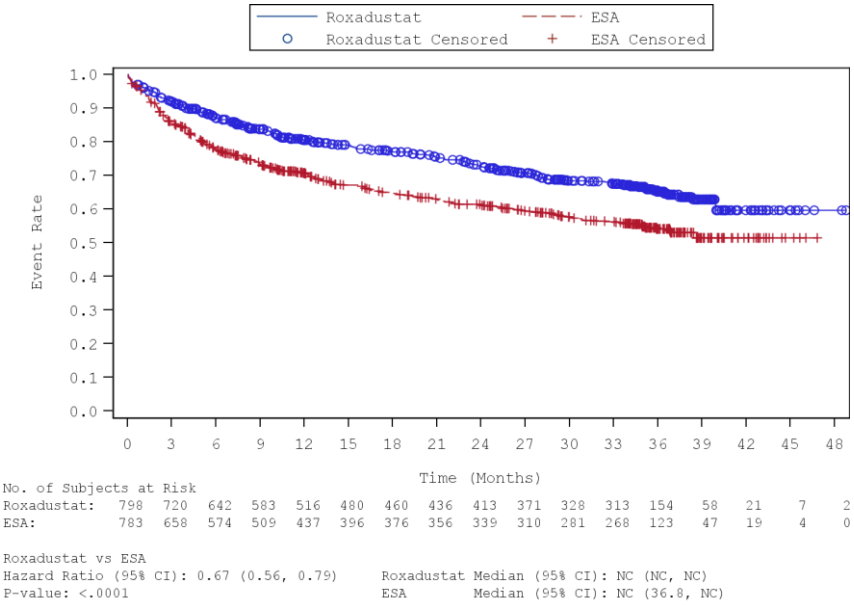


Abbildung Anhang 4G-1525: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

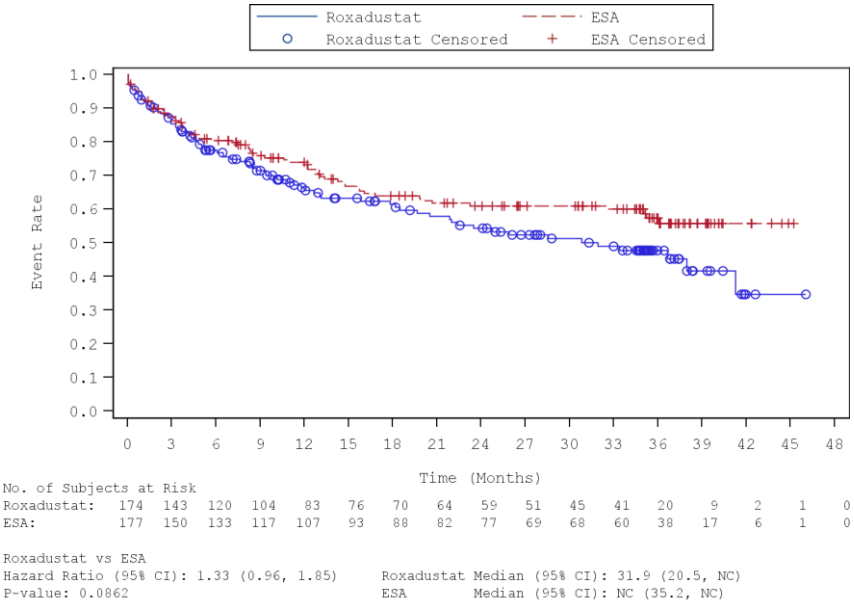


Abbildung Anhang 4G-1526: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

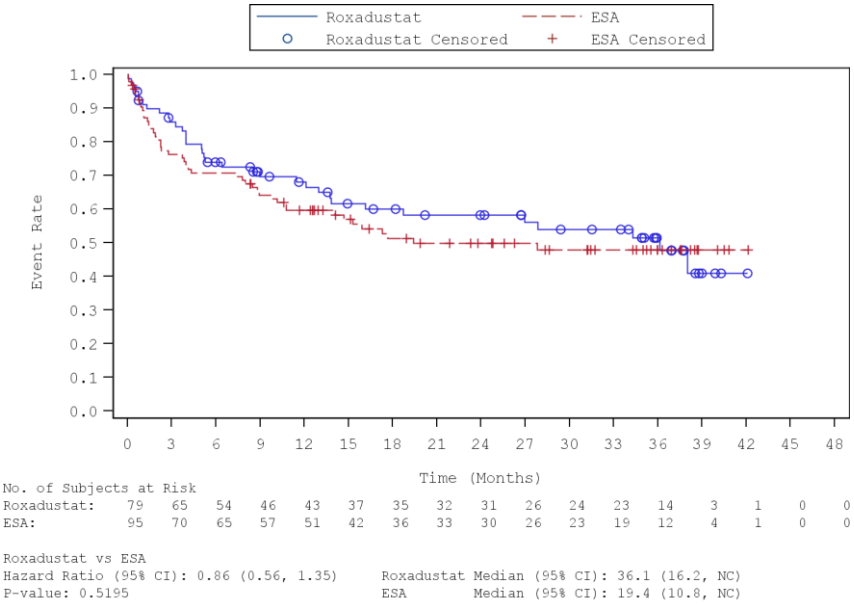


Abbildung Anhang 4G-1527: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

4G.1.5.10.4 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „EQ-5D VAS“

Tabelle Anhang 4G-235: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	3,92 (1,09)	108/108 (100,0)	7,68 (1,17)	-3,76 [-6,90; -0,62] p = 0,019	-0,24 [-0,50; 0,02]
65 – 74 J.	78/79 (98,7)	7,20 (1,39)	79/79 (100,0)	1,56 (1,37)	5,64 [1,82; 9,46] p = 0,004	0,37 [0,05; 0,68]
≥ 75 J.	105/106 (99,1)	3,31 (1,20)	94/94 (100,0)	2,06 (1,27)	1,25 [-2,17; 4,68] p = 0,473	0,08 [-0,20; 0,36]
						Interaktionstest: p < 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

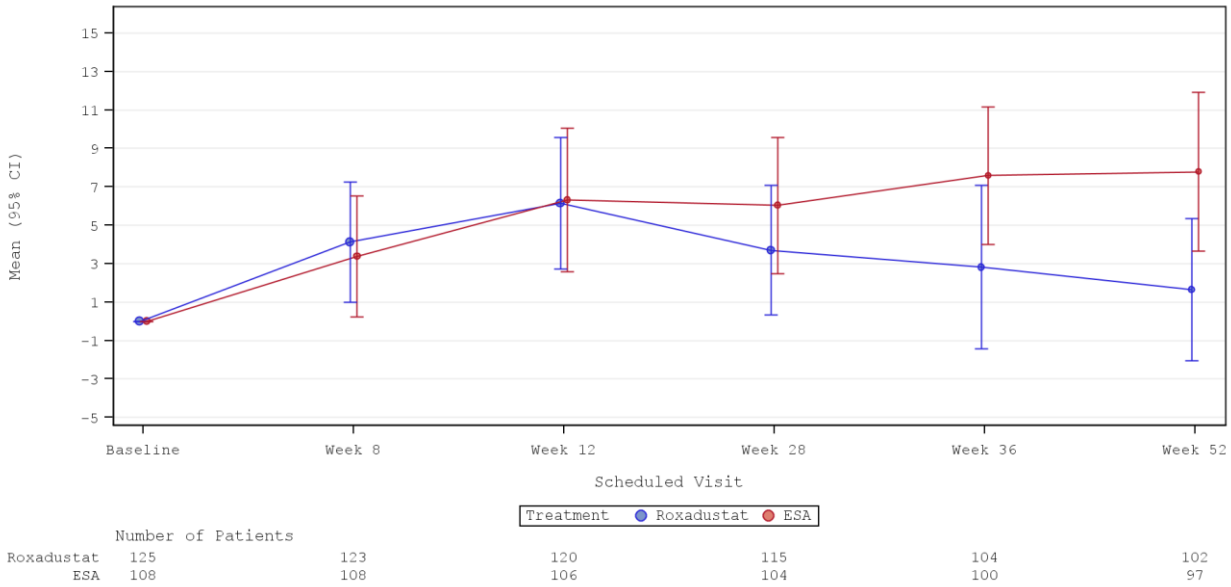


Abbildung Anhang 4G-1528: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

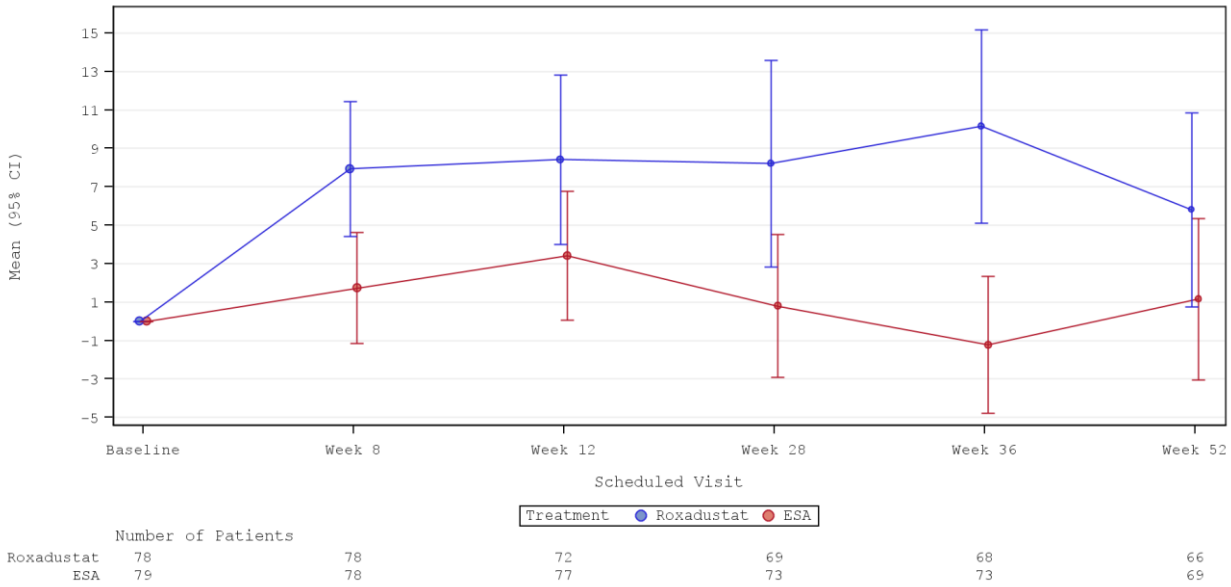


Abbildung Anhang 4G-1529: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

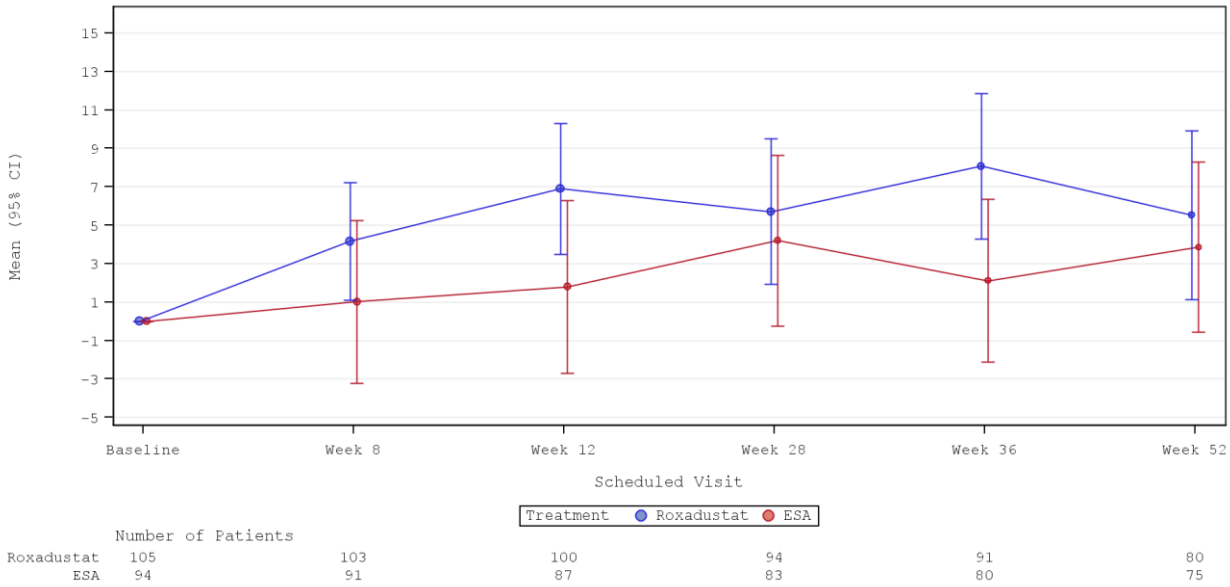


Abbildung Anhang 4G-1530: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-236: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	3,78 (1,11)	108/108 (100,0)	7,58 (1,19)	-3,79 [-7,00; -0,59] p = 0,020	-0,24 [-0,50; 0,02]
65 – 74 J.	78/79 (98,7)	6,90 (1,41)	79/79 (100,0)	1,64 (1,39)	5,26 [1,38; 9,15] p = 0,008	0,35 [0,03; 0,66]
≥ 75 J.	105/106 (99,1)	3,14 (1,22)	94/94 (100,0)	1,92 (1,29)	1,22 [-2,26; 4,70] p = 0,492	0,08 [-0,20; 0,35]
						Interaktionstest: p = 0,002

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

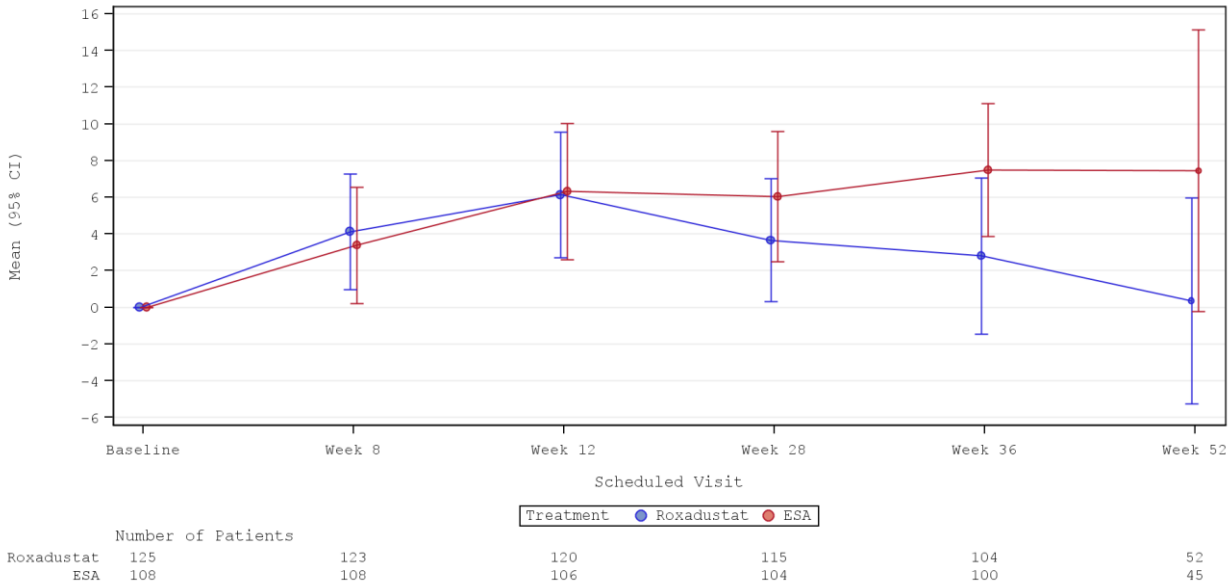


Abbildung Anhang 4G-1531: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

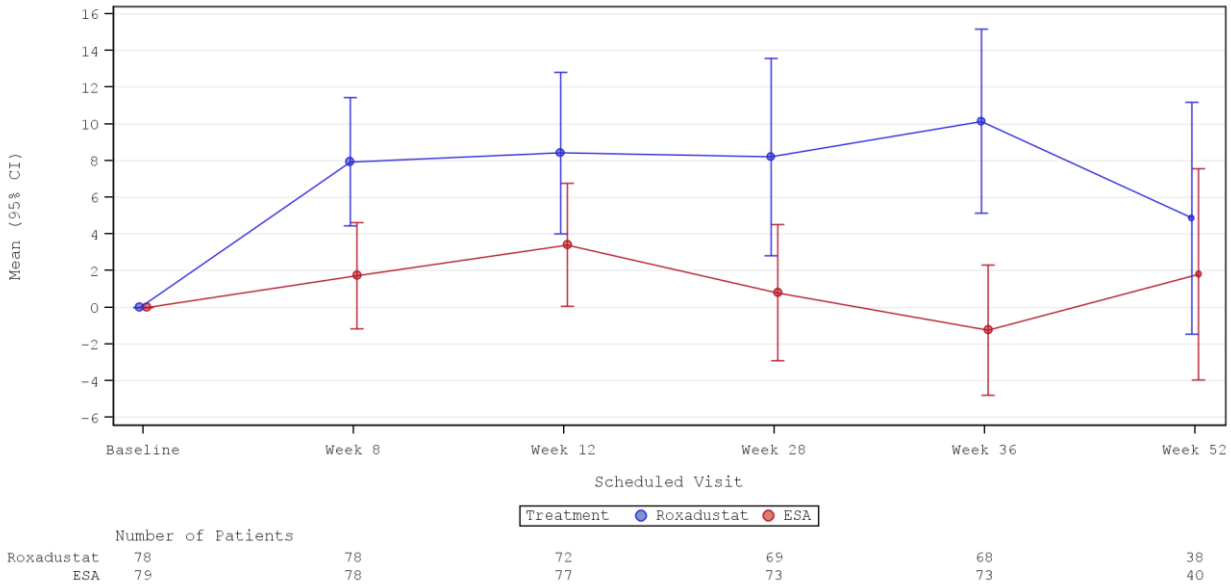


Abbildung Anhang 4G-1532: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

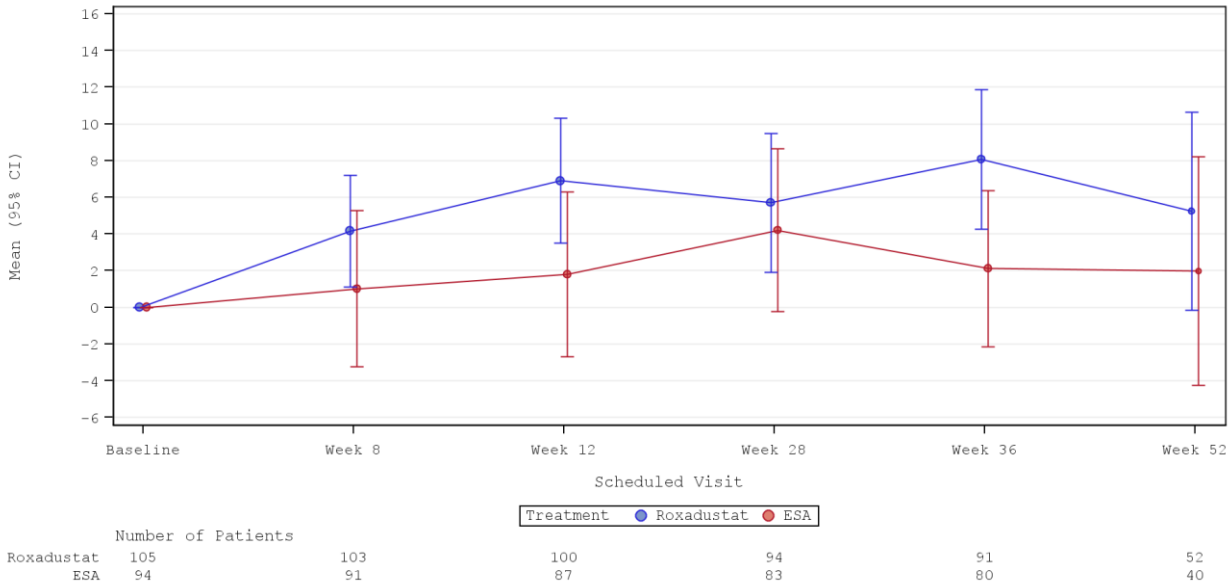


Abbildung Anhang 4G-1533: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

4G.1.5.10.5 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Verbesserung im PGIC“

Tabelle Anhang 4G-237: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Endpunkt** **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC							
Altersgruppe							
≤ 64 J.	126	72 (57,1)	6,5 [6,4; 10,3]	109	76 (69,7)	2,8 [1,9; 6,5]	0,66 [0,48; 0,92] p = 0,013
65 – 74 J.	79	51 (64,6)	6,4 [2,8; 8,2]	80	52 (65,0)	6,4 [2,8; 8,2]	1,05 [0,71; 1,54] p = 0,814
≥ 75 J.	108	77 (71,3)	3,0 [2,8; 6,5]	94	55 (58,5)	3,0 [2,8; 8,3]	1,18 [0,83; 1,66] p = 0,361
							Interaktionstest: p = 0,044

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Endpunkt** **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

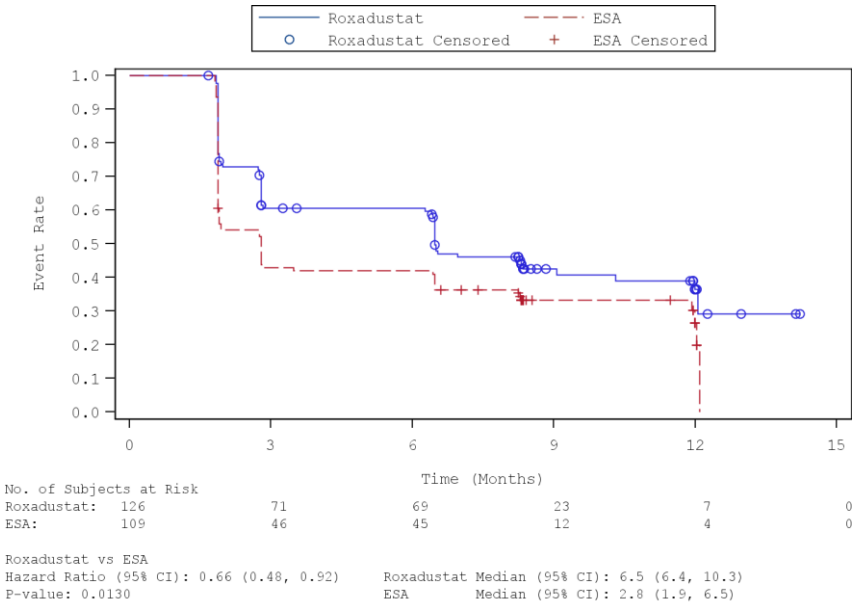


Abbildung Anhang 4G-4G-1534: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – ≤ 64 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

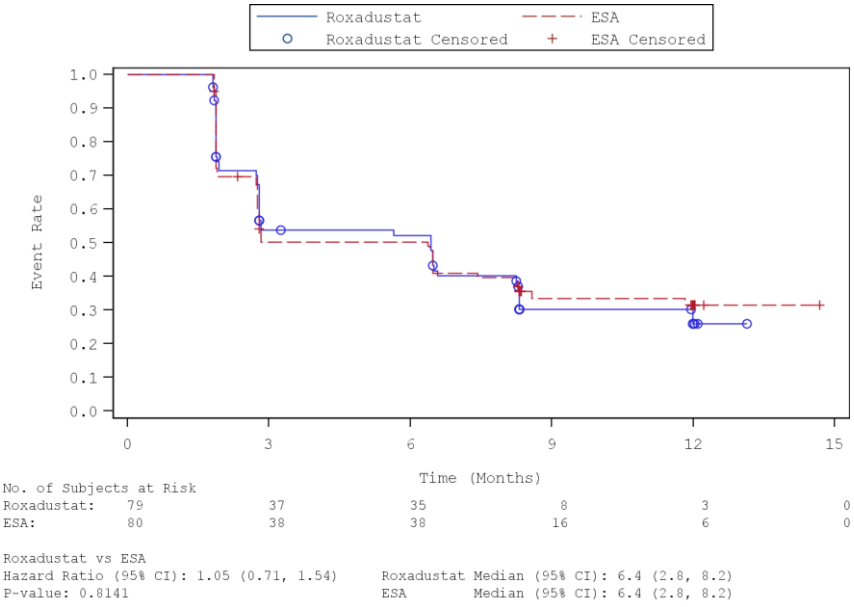


Abbildung Anhang 4G-4G-1535: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – 65 – 74 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

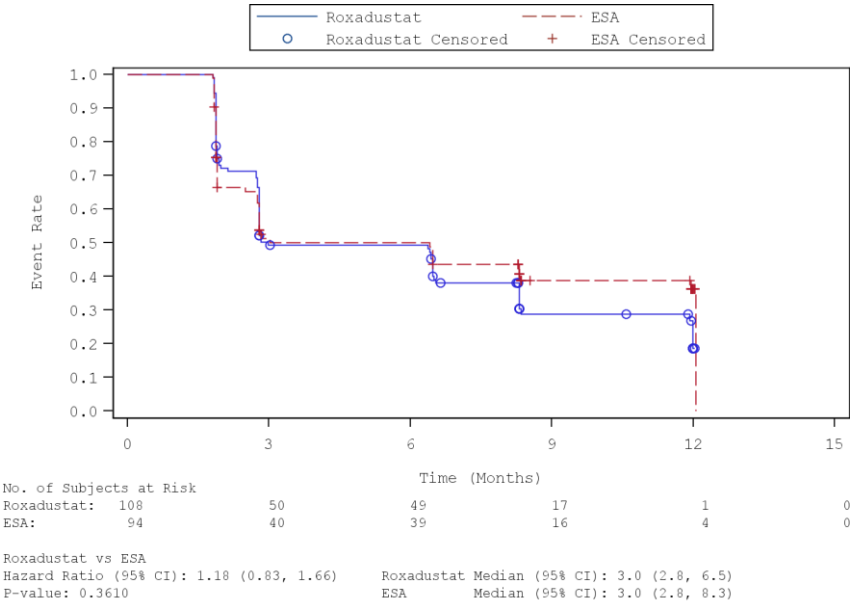


Abbildung Anhang 4G-4G-1536: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Zeit bis zur bedeutenden Verbesserung PGIC“ – ≥ 75 J. – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

4G.1.5.10.6 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Verbesserung im FACT-An“

Tabelle Anhang 4G-238: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	4,39 (0,81)	107/108 (99,1)	7,46 (0,88)	-3,07 [-5,42; -0,73] p = 0,010	-0,28 [-0,54; -0,03]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	4,31 (1,02)	80/80 (100,0)	3,69 (1,01)	0,63 [-2,20; 3,45] p = 0,663	0,06 [-0,25; 0,37]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	3,71 (0,88)	94/94 (100,0)	2,42 (0,94)	1,28 [-1,24; 3,81] p = 0,318	0,11 [-0,17; 0,39]
						Interaktionstest: p = 0,028

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

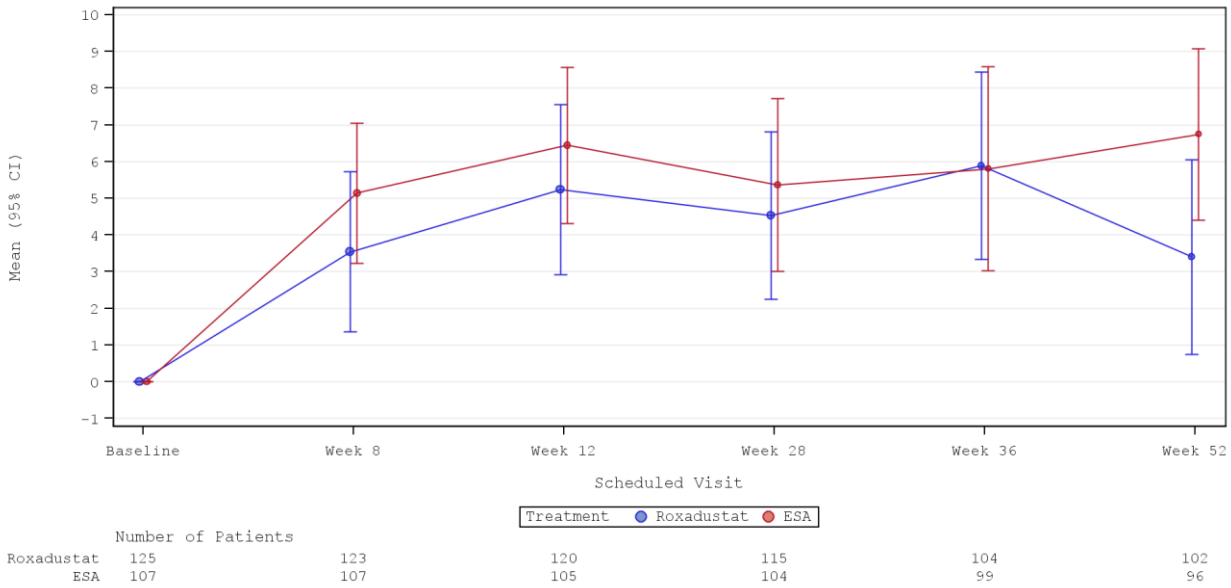


Abbildung Anhang 4G-1537: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

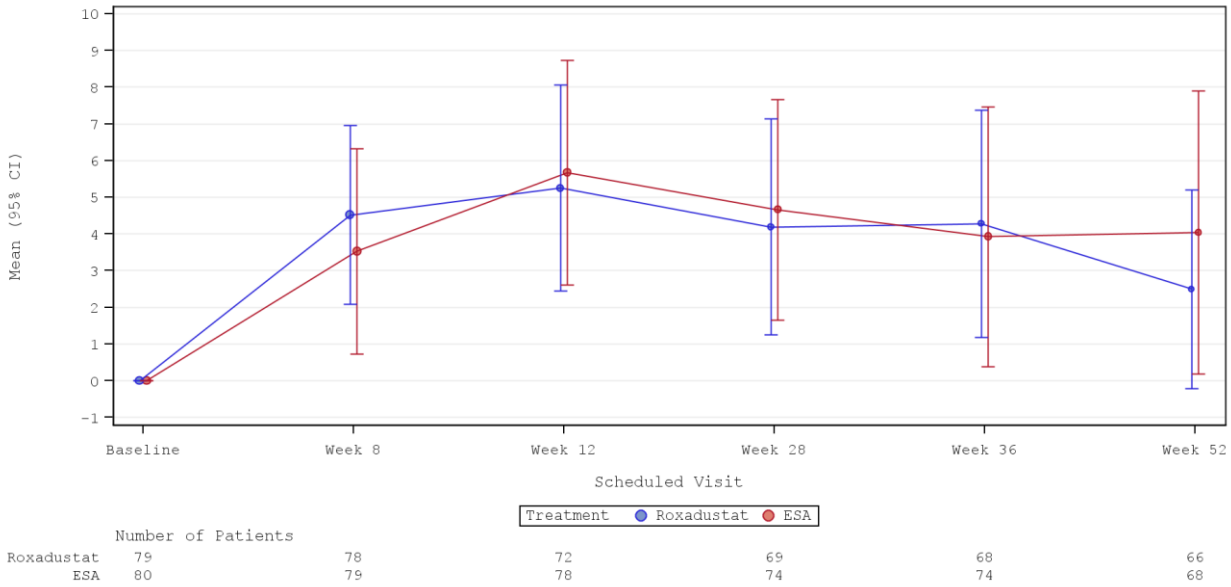


Abbildung Anhang 4G-1538: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

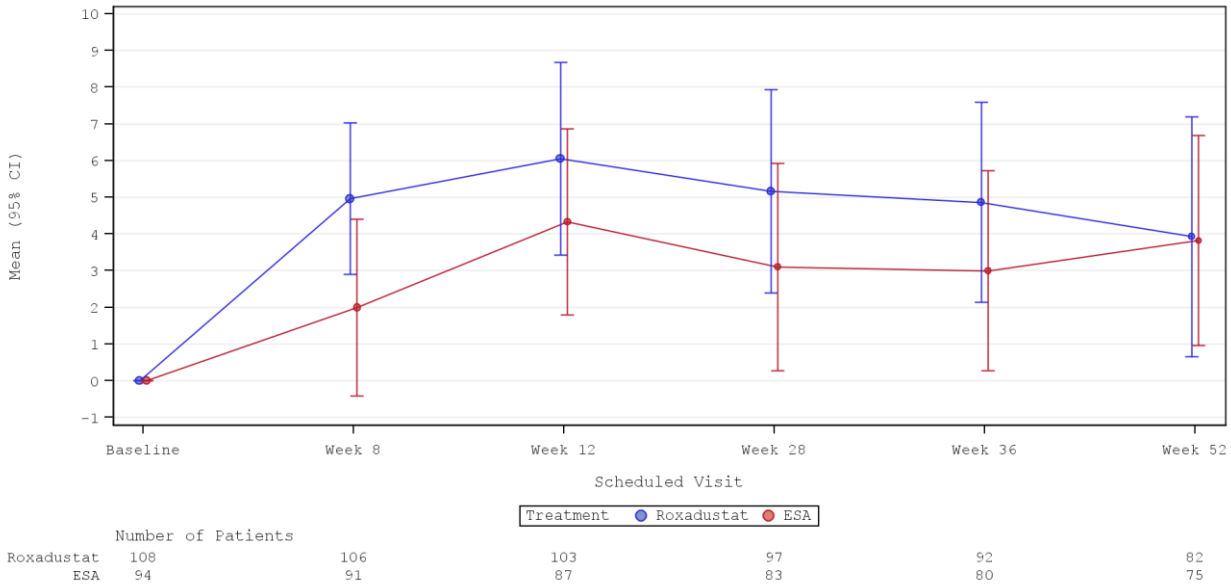


Abbildung Anhang 4G-1539: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-239: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Subgruppen**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	4,11 (0,82)	107/108 (99,1)	7,21 (0,89)	-3,10 [-5,49; -0,72] p = 0,011	-0,28 [-0,54; -0,02]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	4,37 (1,04)	80/80 (100,0)	3,47 (1,02)	0,89 [-1,97; 3,76] p = 0,541	0,08 [-0,23; 0,39]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	3,61 (0,89)	94/94 (100,0)	2,38 (0,96)	1,23 [-1,34; 3,79] p = 0,348	0,10 [-0,17; 0,38]
						Interaktionstest: p = 0,026

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

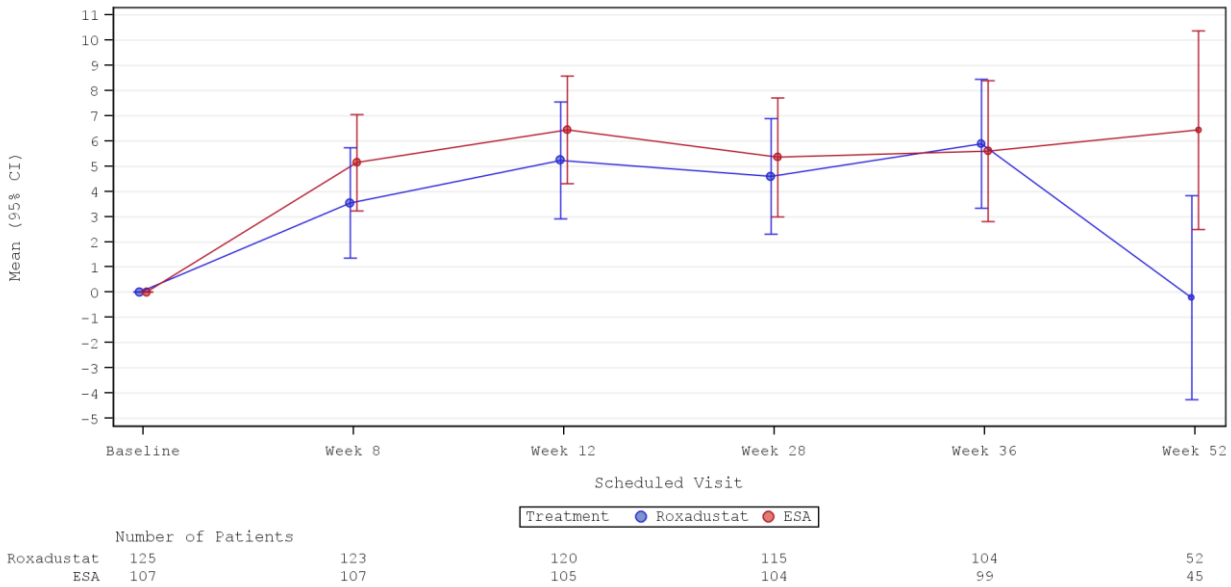


Abbildung Anhang 4G-1540: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

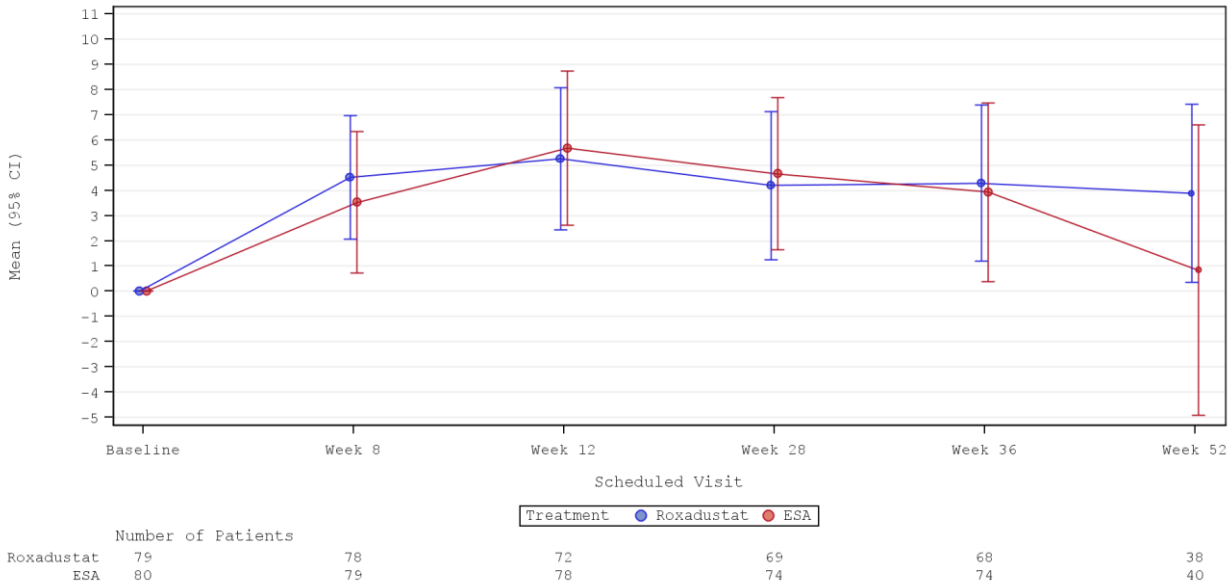


Abbildung Anhang 4G-1541: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

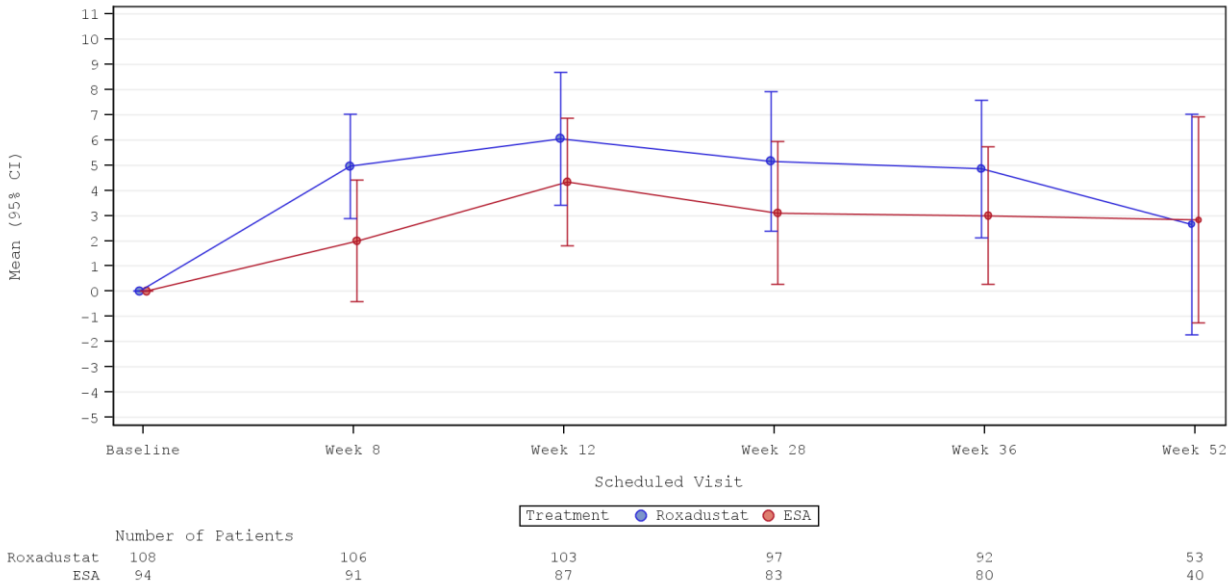


Abbildung Anhang 4G-1542: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An AnS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-240: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	124/125 (99,2)	5,41 (1,59)	105/108 (97,2)	11,65 (1,72)	-6,24 [-10,85; -1,63] p = 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]
65 – 74 J.	78/79 (98,7)	7,21 (2,02)	80/80 (100,0)	5,53 (1,98)	1,67 [-3,87; 7,22] p = 0,554	0,08 [-0,23; 0,39]
≥ 75 J.	106/108 (98,1)	7,28 (1,73)	94/94 (100,0)	4,30 (1,84)	2,98 [-1,98; 7,94] p = 0,238	0,13 [-0,14; 0,41]
						Interaktionstest: p = 0,016

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

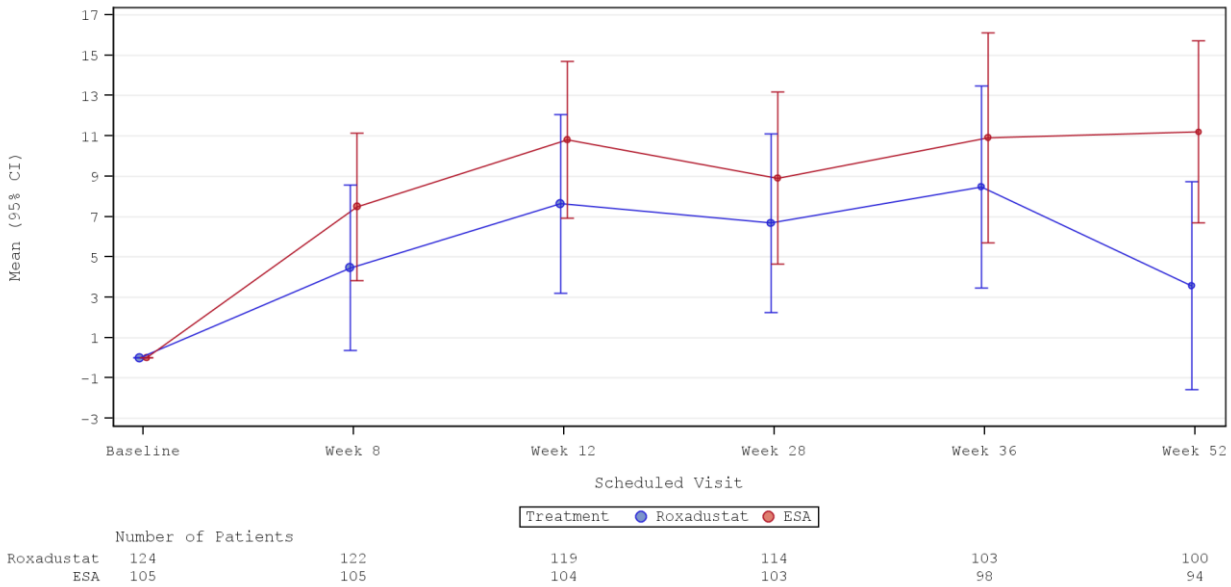


Abbildung Anhang 4G-1543: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

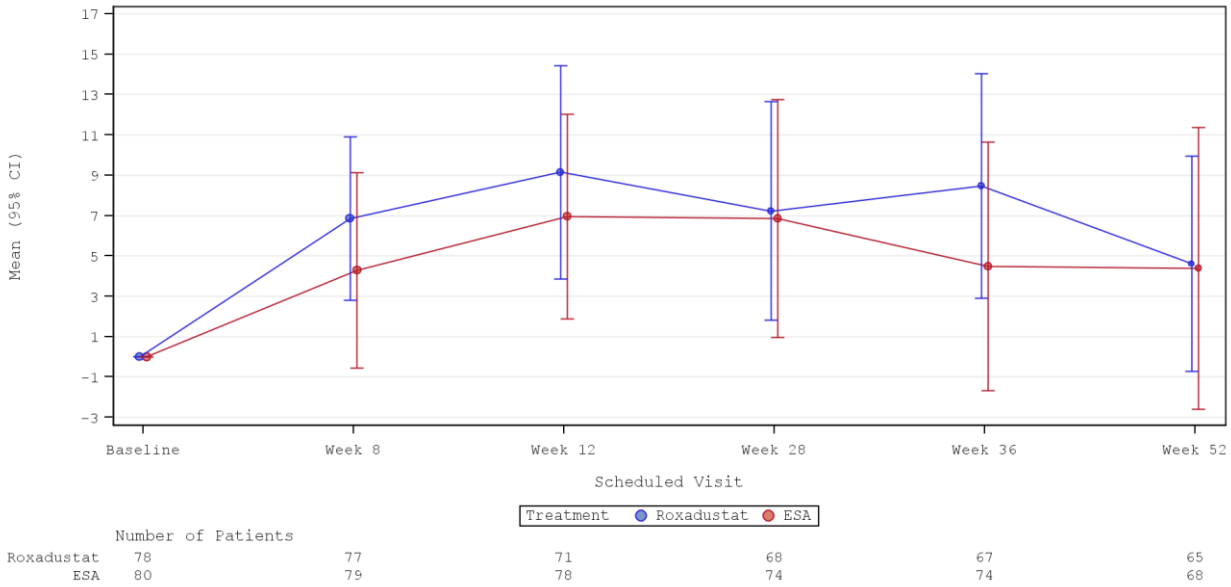


Abbildung Anhang 4G-1544: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

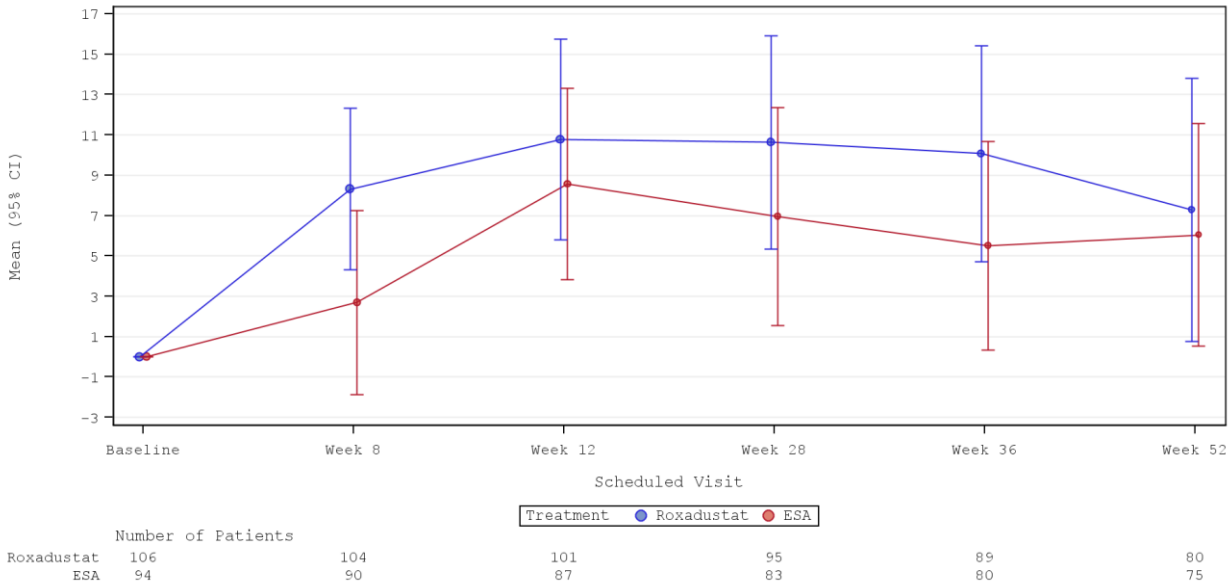


Abbildung Anhang 4G-1545: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-241: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	124/125 (99,2)	4,92 (1,62)	105/108 (97,2)	11,13 (1,75)	-6,22 [-10,91; -1,52] p = 0,009	-0,28 [-0,54; -0,02]
65 – 74 J.	78/79 (98,7)	7,15 (2,05)	80/80 (100,0)	5,37 (2,00)	1,78 [-3,84; 7,41] p = 0,533	0,09 [-0,22; 0,40]
≥ 75 J.	106/108 (98,1)	7,06 (1,76)	94/94 (100,0)	4,11 (1,87)	2,94 [-2,09; 7,97] p = 0,251	0,13 [-0,15; 0,41]
						Interaktionstest: p = 0,017

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

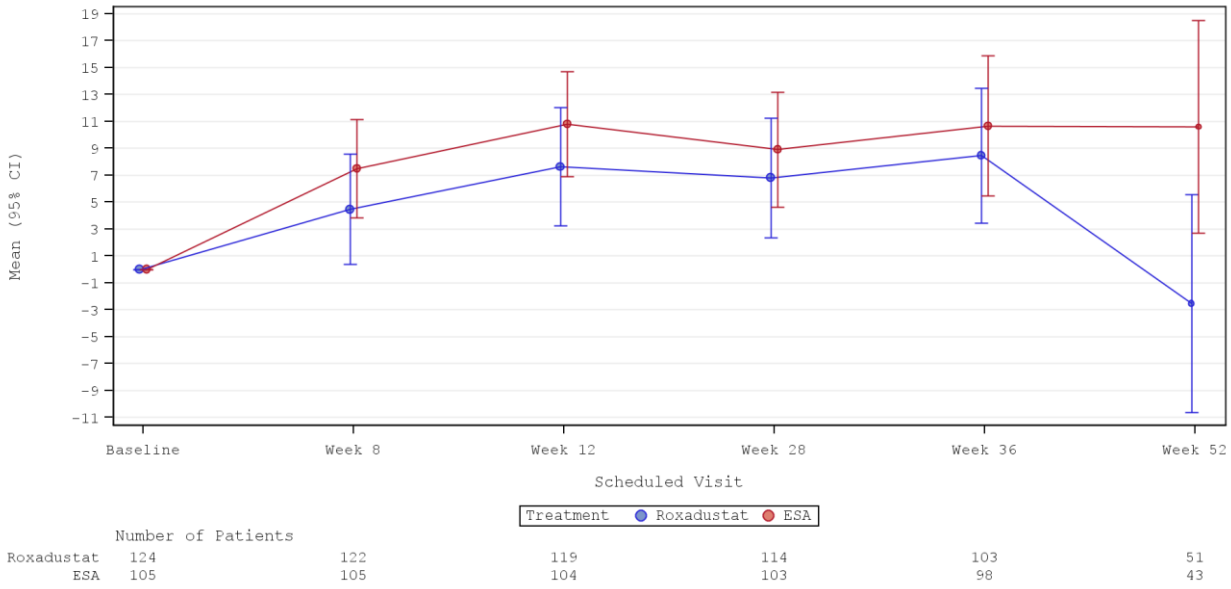


Abbildung Anhang 4G-1546: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J." zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)" – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

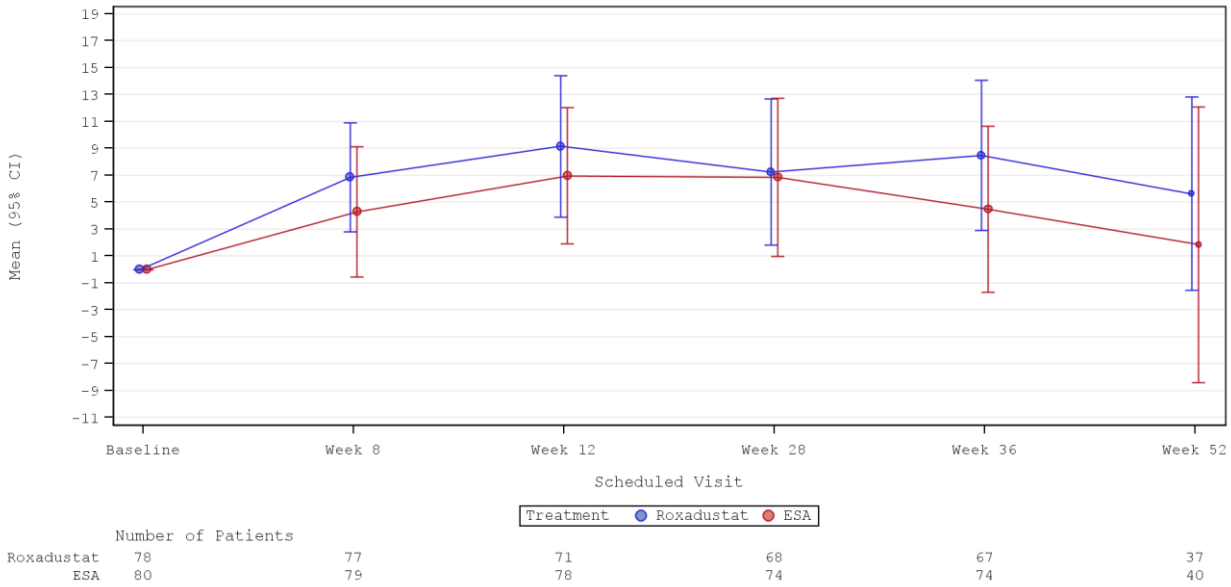


Abbildung Anhang 4G-1547: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

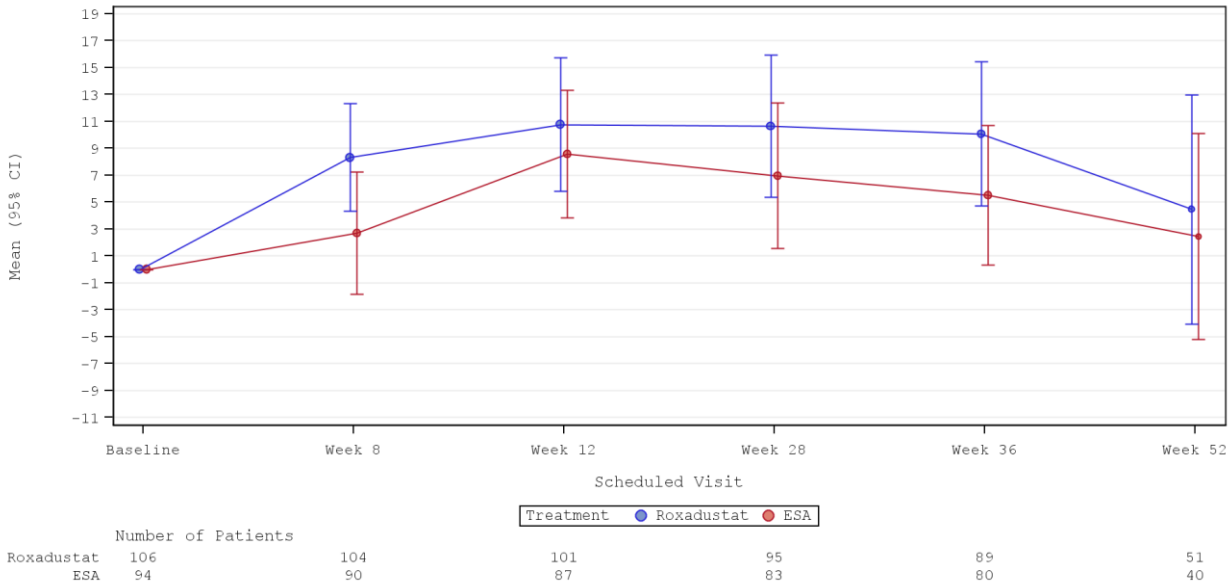


Abbildung Anhang 4G-1548: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des FACT-An Total-Score zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

4G.1.5.10.7 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Veränderung im SF-36“

Tabelle Anhang 4G-242: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,33 (0,56)	108/108 (100,0)	4,11 (0,60)	-2,79 [-4,38; -1,19] p < 0,001	-0,36 [-0,62; -0,10]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	0,76 (0,70)	80/80 (100,0)	0,99 (0,69)	-0,23 [-2,16; 1,71] p = 0,818	-0,03 [-0,34; 0,28]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	0,72 (0,61)	94/94 (100,0)	-0,83 (0,65)	1,55 [-0,18; 3,28] p = 0,080	0,19 [-0,08; 0,47]
						Interaktionstest: p = 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

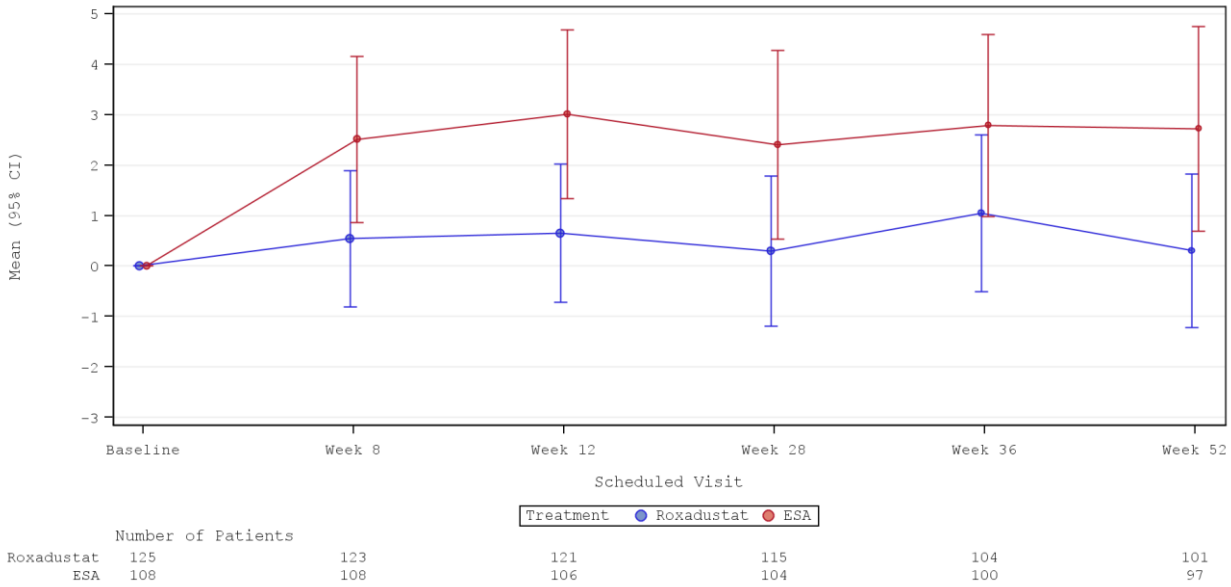


Abbildung Anhang 4G-1549: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

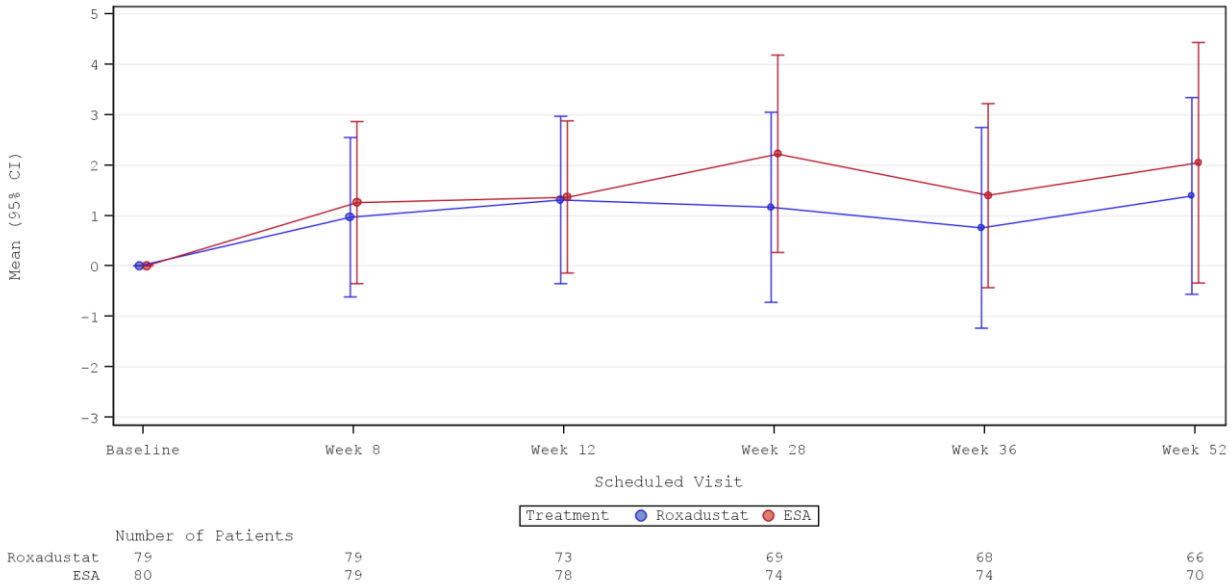


Abbildung Anhang 4G-1550: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

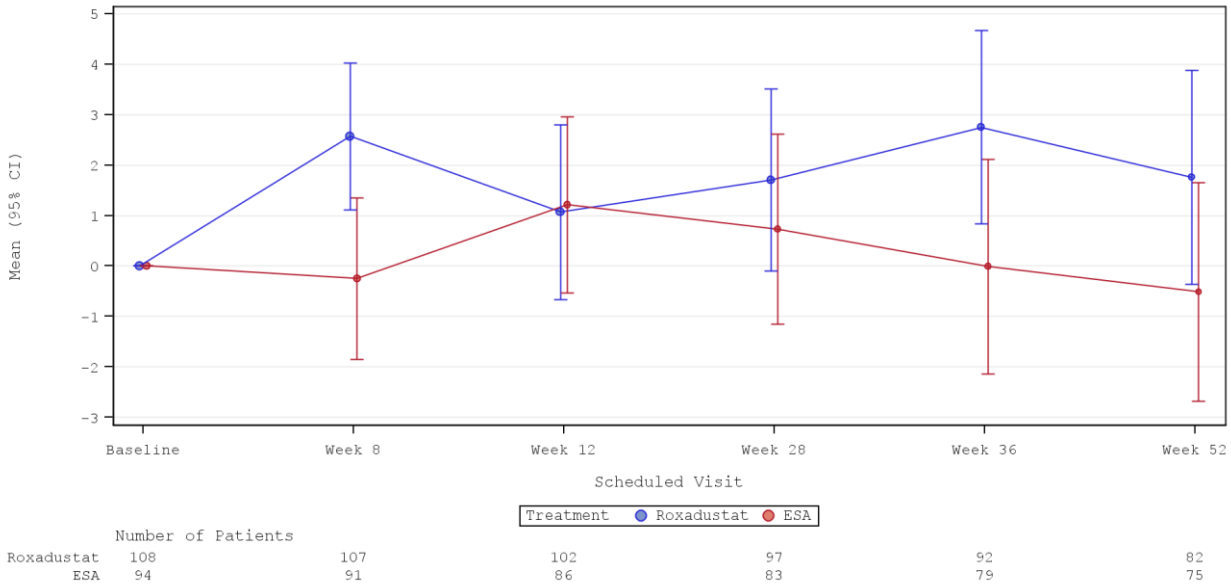


Abbildung Anhang 4G-1551: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-243: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,31 (0,56)	108/108 (100,0)	4,07 (0,61)	-2,76 [-4,37; -1,15] p < 0,001	-0,36 [-0,61; -0,10]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	0,79 (0,70)	80/80 (100,0)	0,89 (0,70)	-0,10 [-2,05; 1,84] p = 0,916	-0,01 [-0,32; 0,30]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	0,79 (0,61)	94/94 (100,0)	-0,76 (0,65)	1,55 [-0,19; 3,28] p = 0,081	0,19 [-0,08; 0,47]
						Interaktionstest: p = 0,002

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

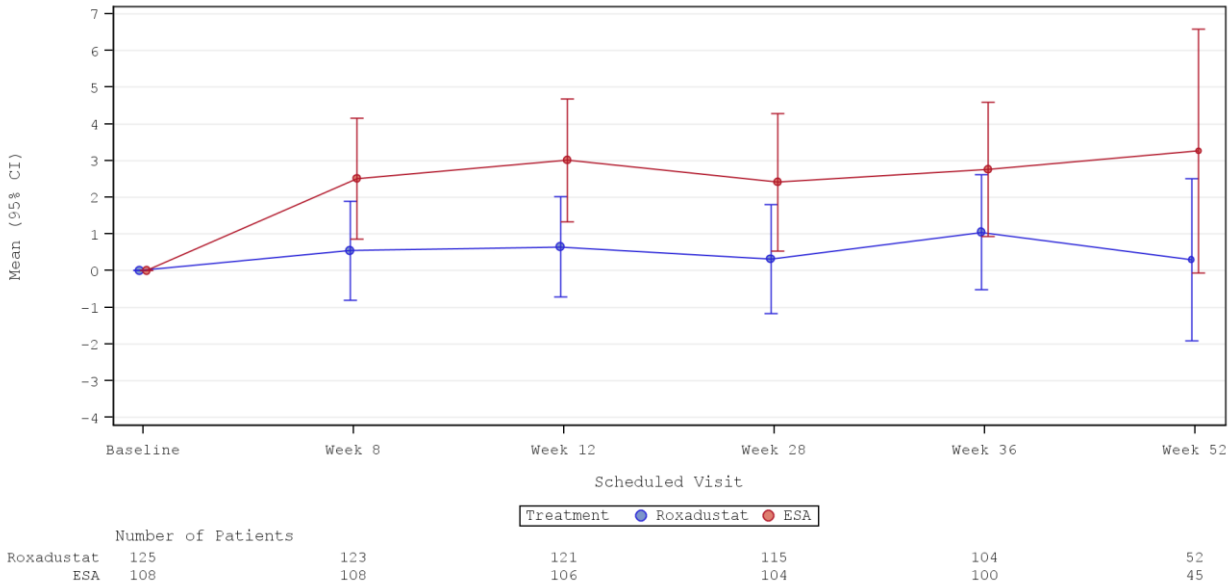


Abbildung Anhang 4G-1552: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

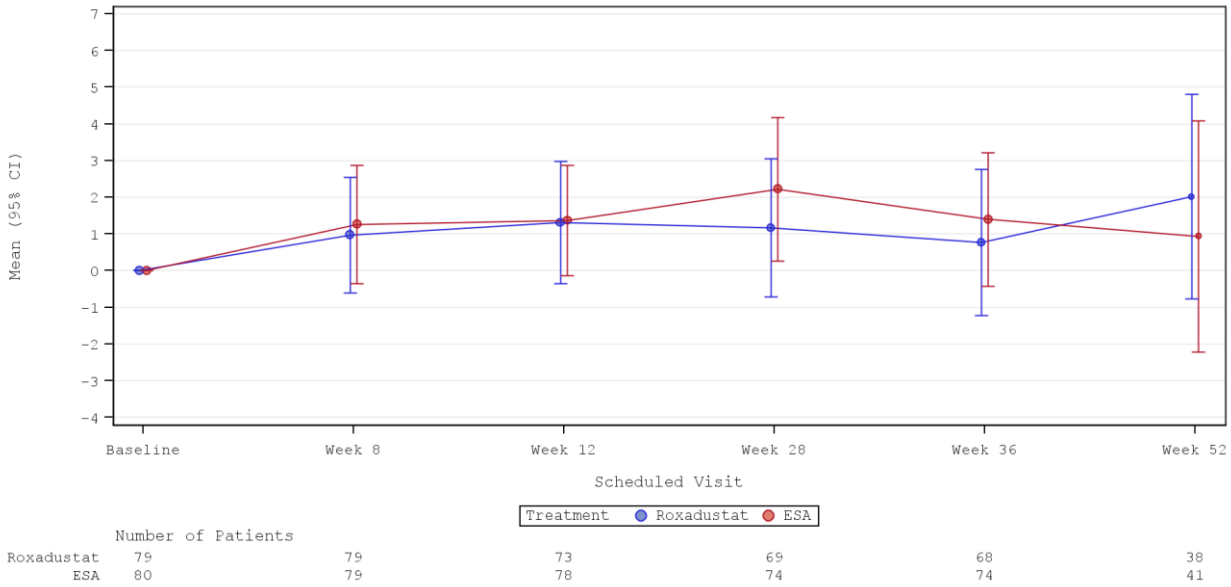


Abbildung Anhang 4G-1553: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

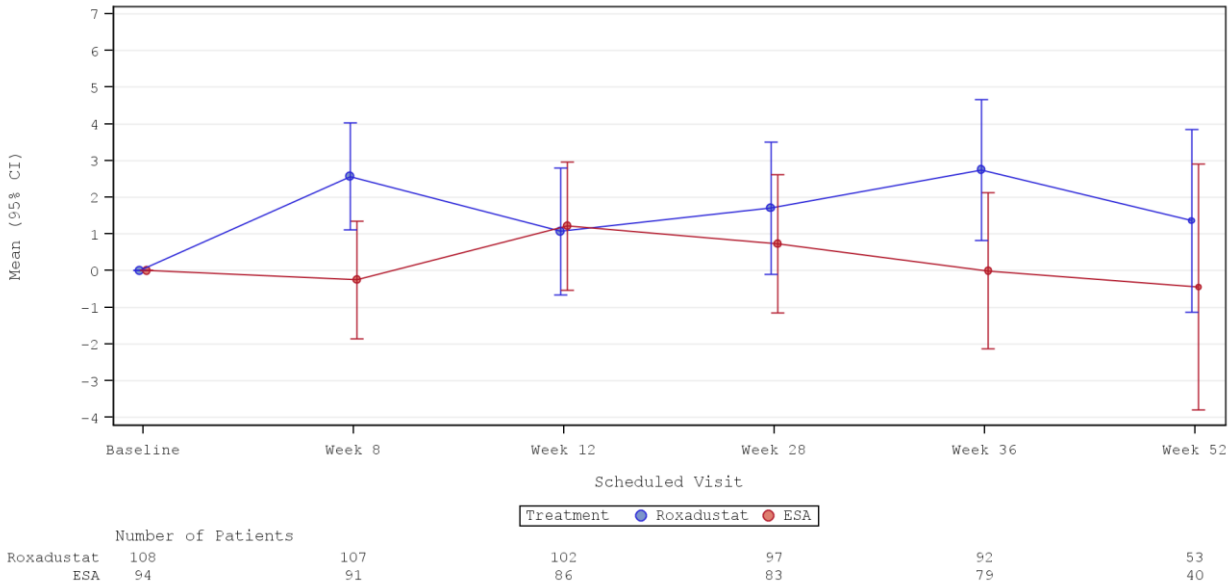


Abbildung Anhang 4G-1554: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-244: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,22 (0,55)	108/108 (100,0)	4,00 (0,59)	-2,78 [-4,35; -1,21] p < 0,001	-0,37 [-0,62; -0,11]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	1,26 (0,69)	80/80 (100,0)	0,58 (0,68)	0,69 [-1,22; 2,59] p = 0,480	0,09 [-0,22; 0,39]
≥ 75 J.	107/108 (99,1)	1,57 (0,60)	94/94 (100,0)	0,47 (0,64)	1,10 [-0,61; 2,81] p = 0,207	0,13 [-0,15; 0,41]
						Interaktionstest: p = 0,002

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

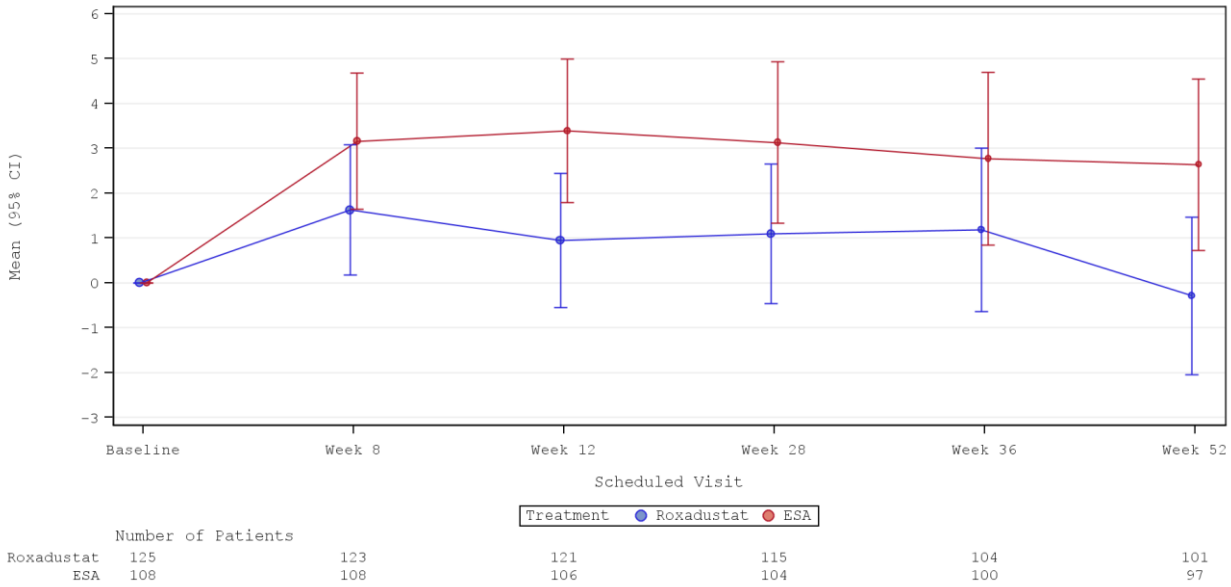


Abbildung Anhang 4G-1555: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

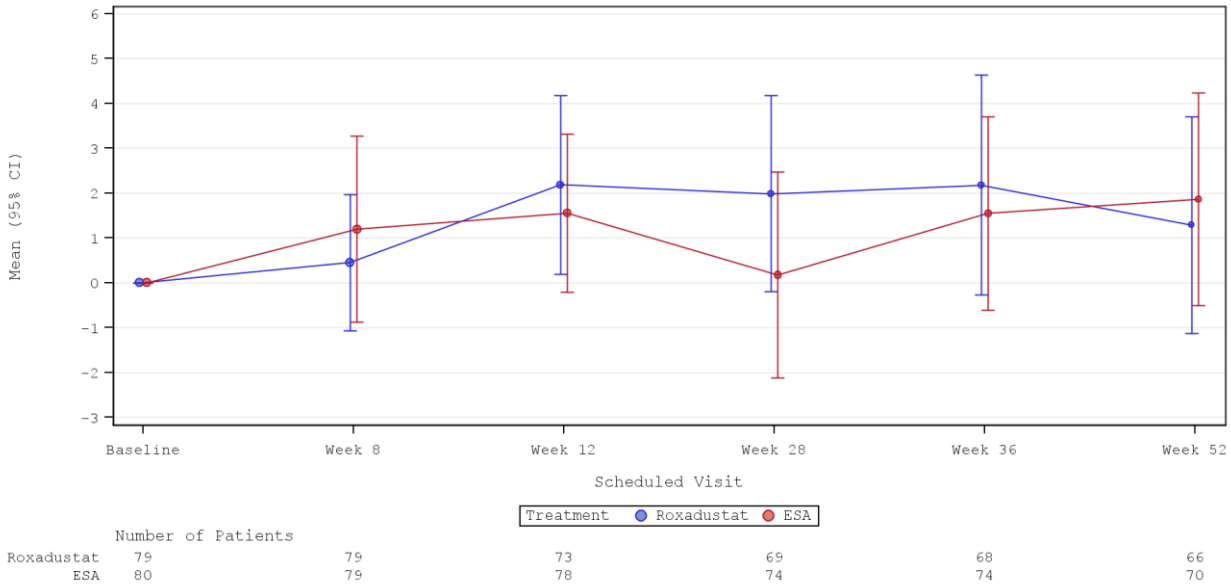


Abbildung Anhang 4G-1556: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

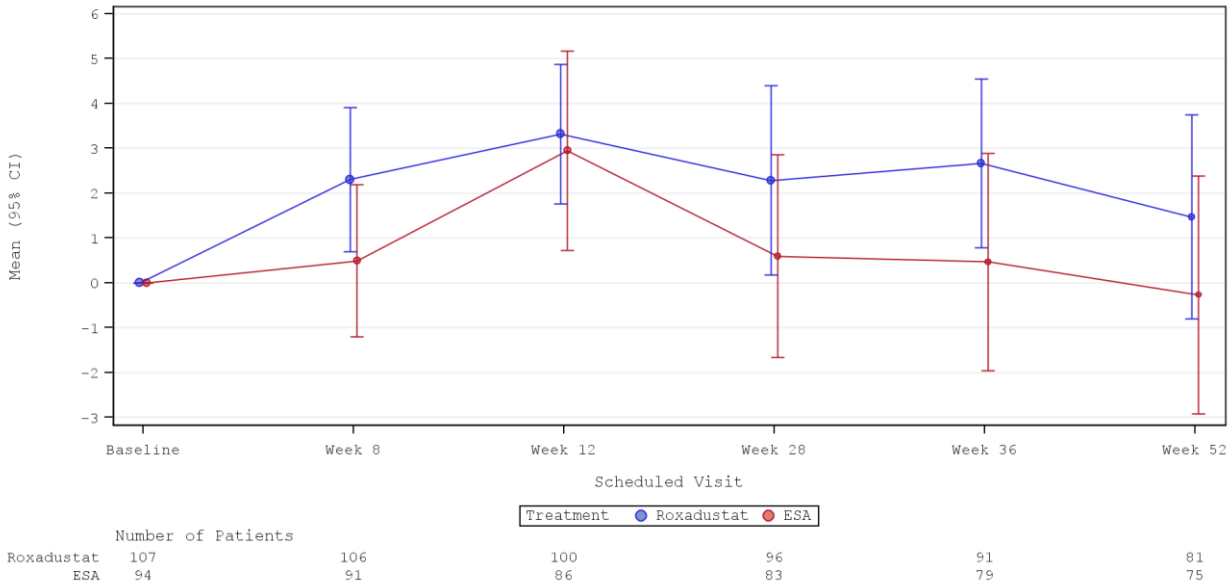


Abbildung Anhang 4G-1557: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-245: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,15 (0,55)	108/108 (100,0)	3,92 (0,59)	-2,77 [-4,35; -1,19] p < 0,001	-0,36 [-0,62; -0,11]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	1,24 (0,69)	80/80 (100,0)	0,27 (0,68)	0,97 [-0,94; 2,87] p = 0,318	0,12 [-0,19; 0,43]
≥ 75 J.	107/108 (99,1)	1,58 (0,59)	94/94 (100,0)	0,52 (0,64)	1,06 [-0,65; 2,77] p = 0,222	0,13 [-0,15; 0,40]
						Interaktionstest: p = 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

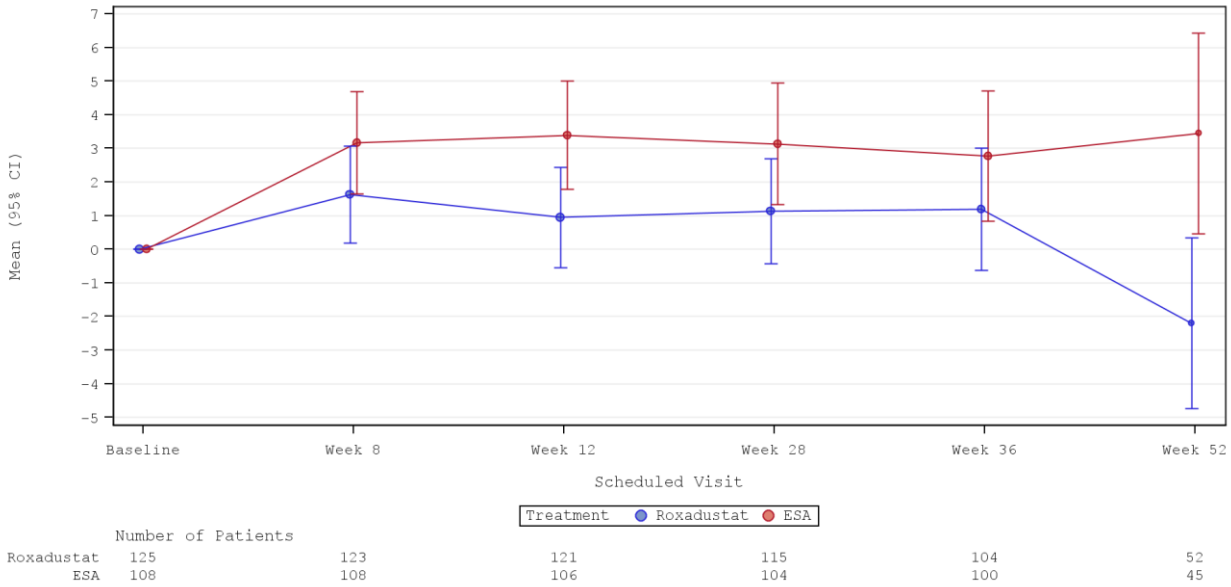


Abbildung Anhang 4G-1558: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

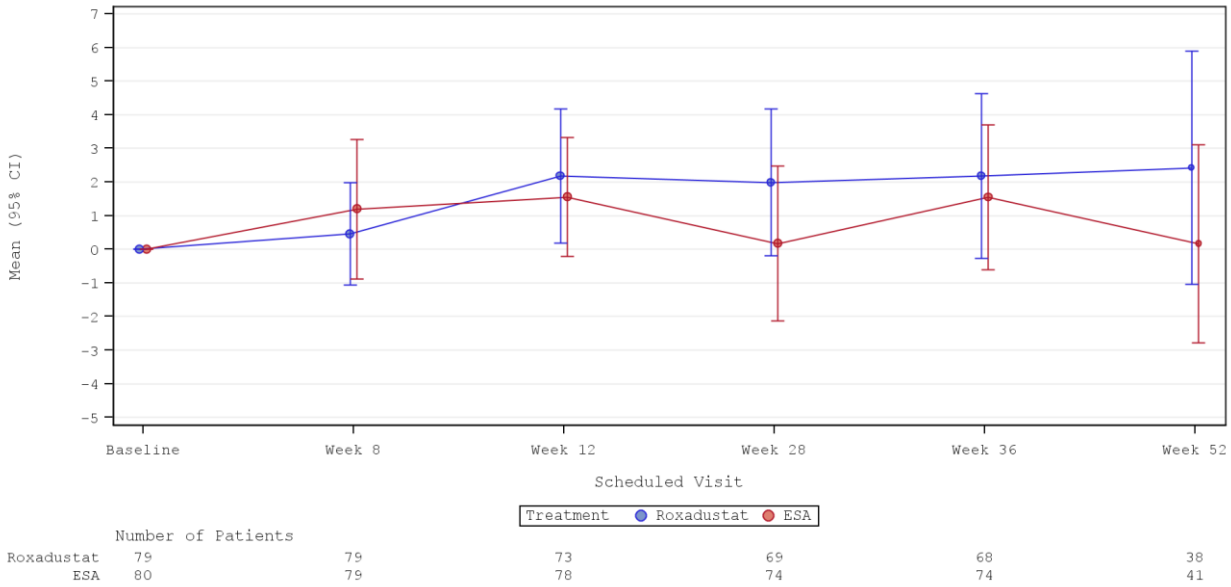


Abbildung Anhang 4G-1559: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

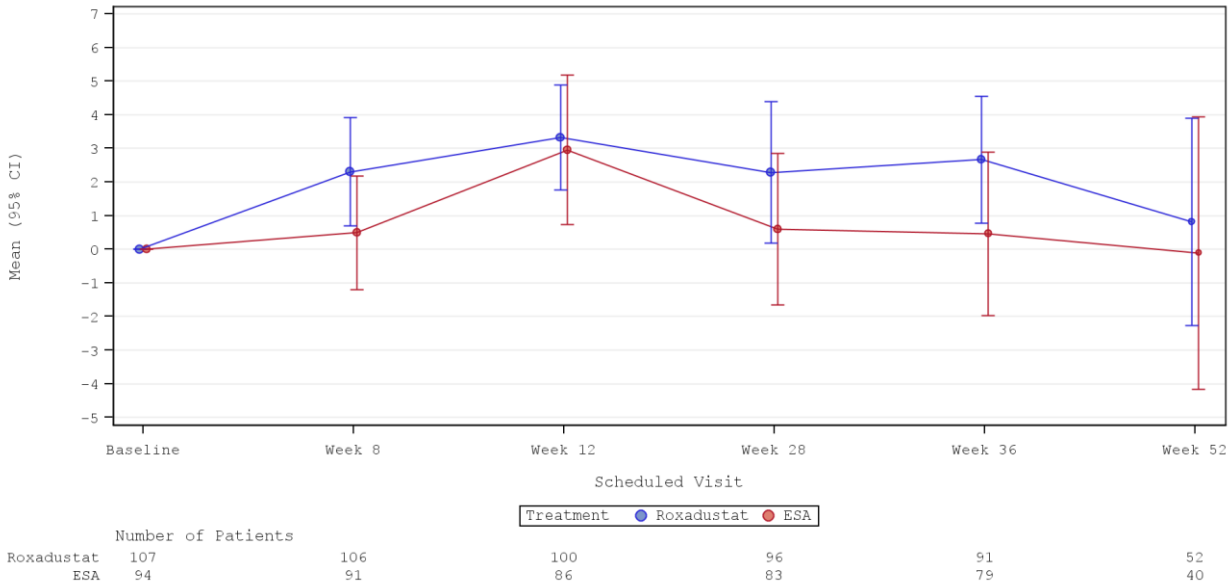


Abbildung Anhang 4G-1560: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 RP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-246: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	0,67 (0,48)	108/108 (100,0)	3,30 (0,51)	-2,62 [-4,00; -1,24] p < 0,001	-0,39 [-0,65; -0,13]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	2,34 (0,61)	80/80 (100,0)	1,73 (0,60)	0,61 [-1,06; 2,28] p = 0,476	0,09 [-0,22; 0,40]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	2,64 (0,52)	94/94 (100,0)	1,86 (0,56)	0,78 [-0,72; 2,28] p = 0,306	0,11 [-0,17; 0,38]
						Interaktionstest: p = 0,002

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

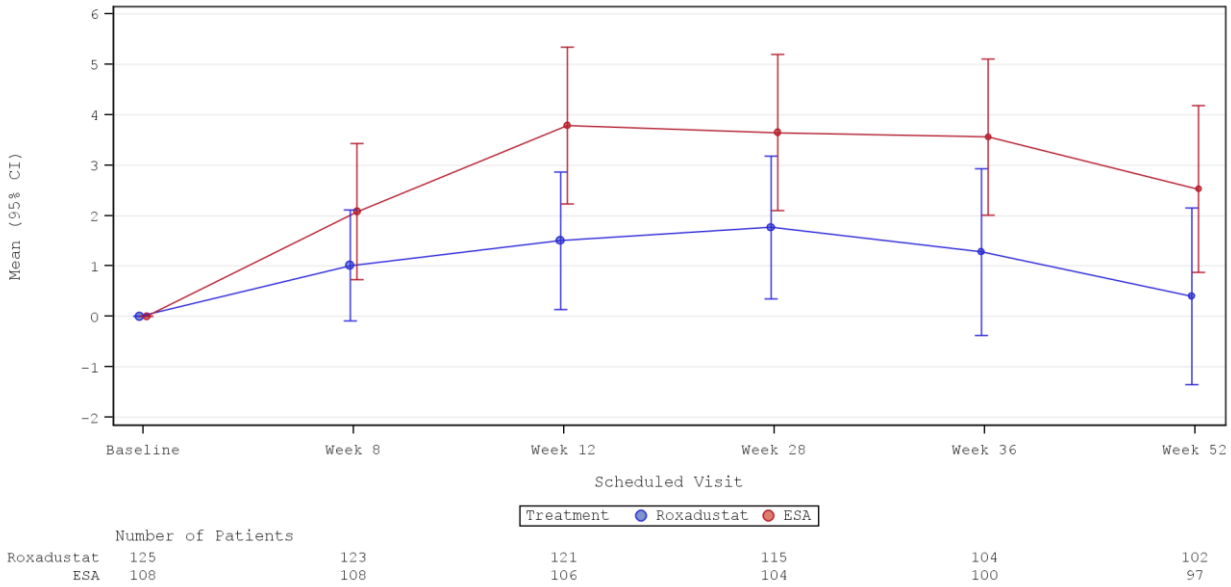


Abbildung Anhang 4G-1561: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

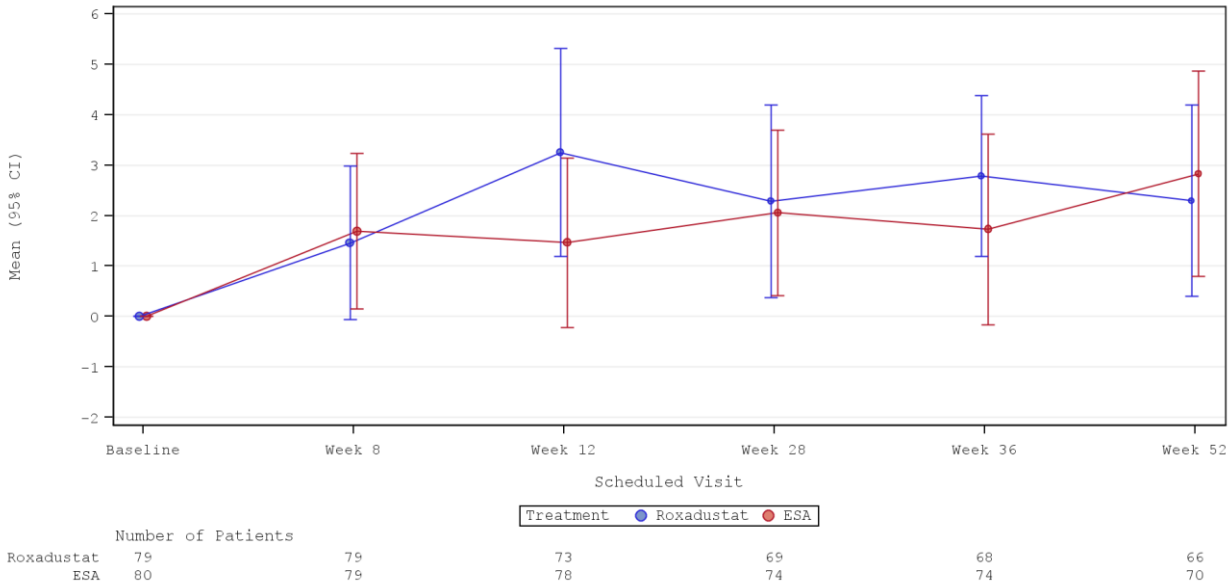


Abbildung Anhang 4G-1562: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

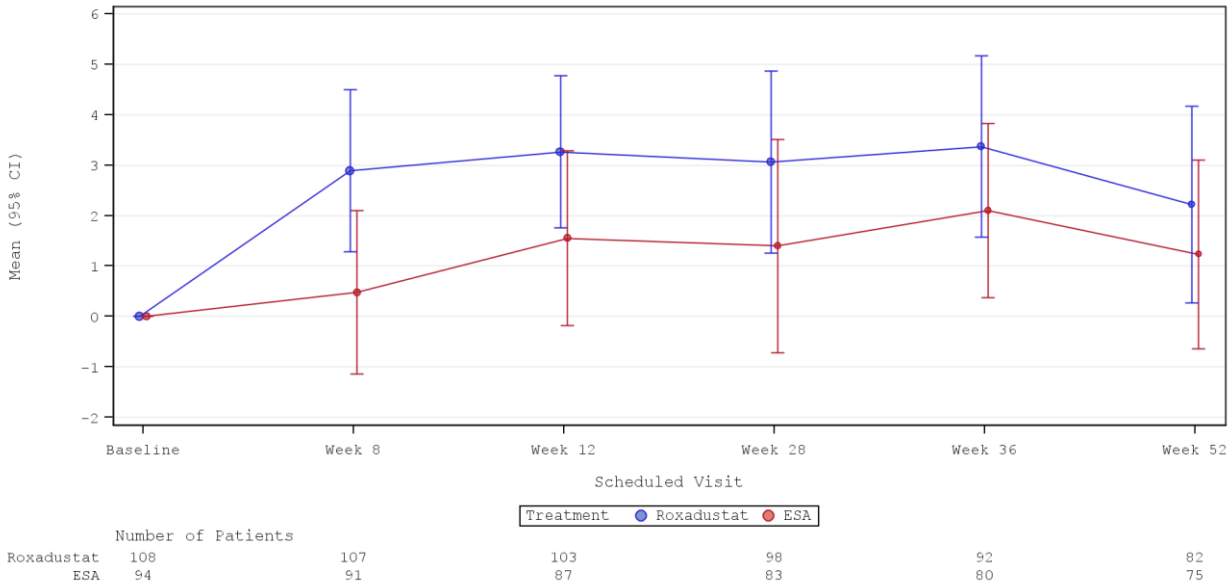


Abbildung Anhang 4G-1563: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-247: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	0,66 (0,48)	108/108 (100,0)	3,38 (0,52)	-2,72 [-4,11; -1,33] p < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	2,30 (0,61)	80/80 (100,0)	1,55 (0,60)	0,75 [-0,93; 2,43] p = 0,381	0,11 [-0,20; 0,42]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	2,67 (0,52)	94/94 (100,0)	1,82 (0,56)	0,85 [-0,66; 2,35] p = 0,268	0,12 [-0,16; 0,39]
						Interaktionstest: p < 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

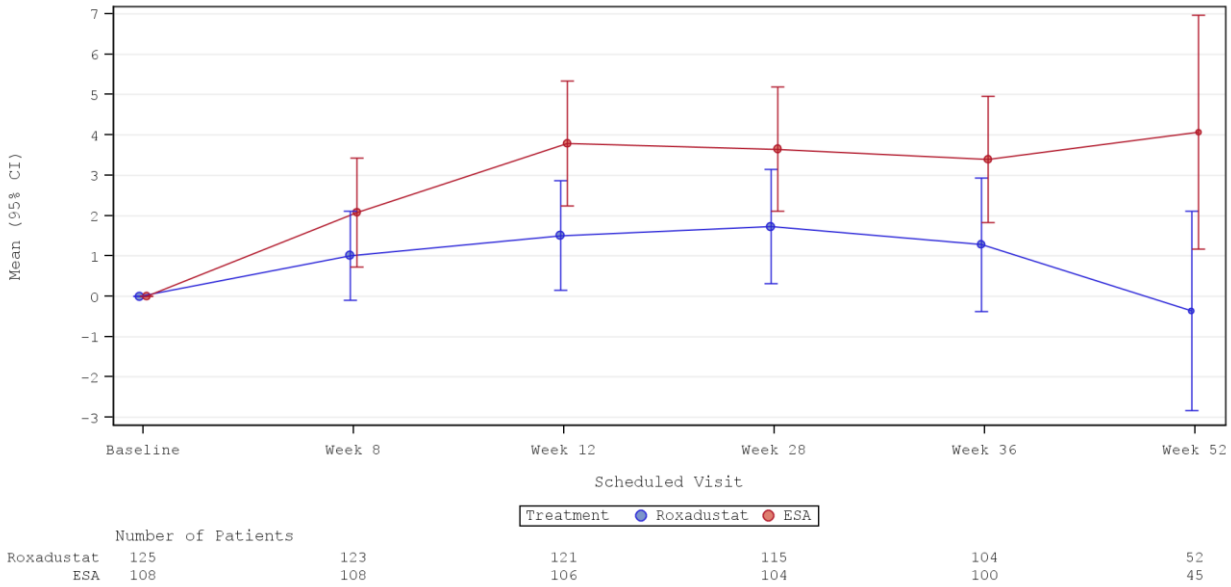


Abbildung Anhang 4G-1564: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

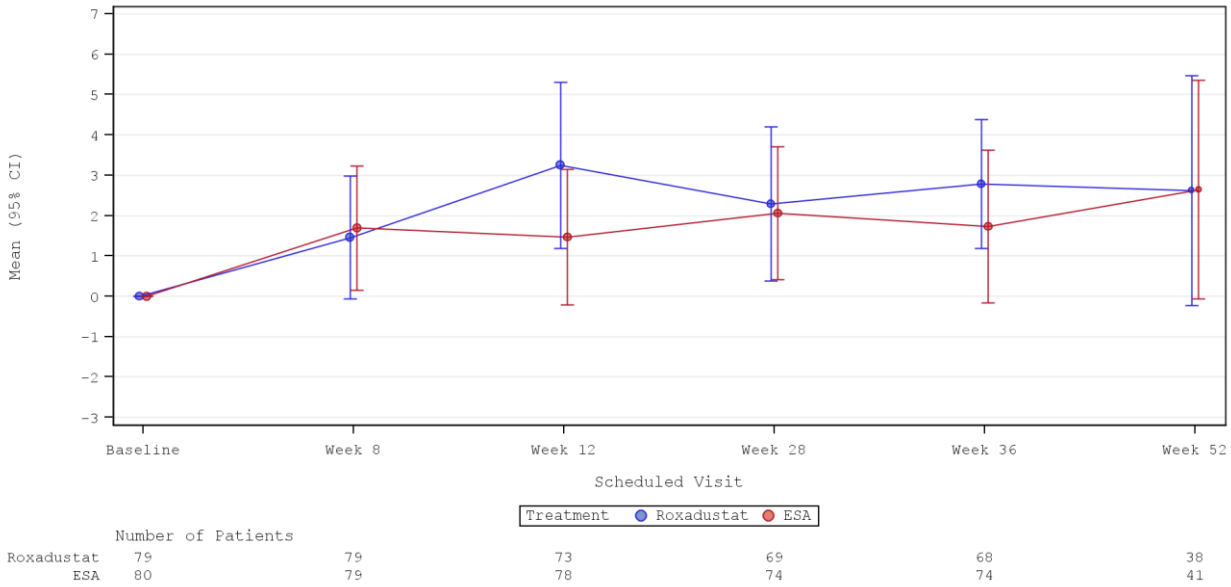


Abbildung Anhang 4G-1565: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

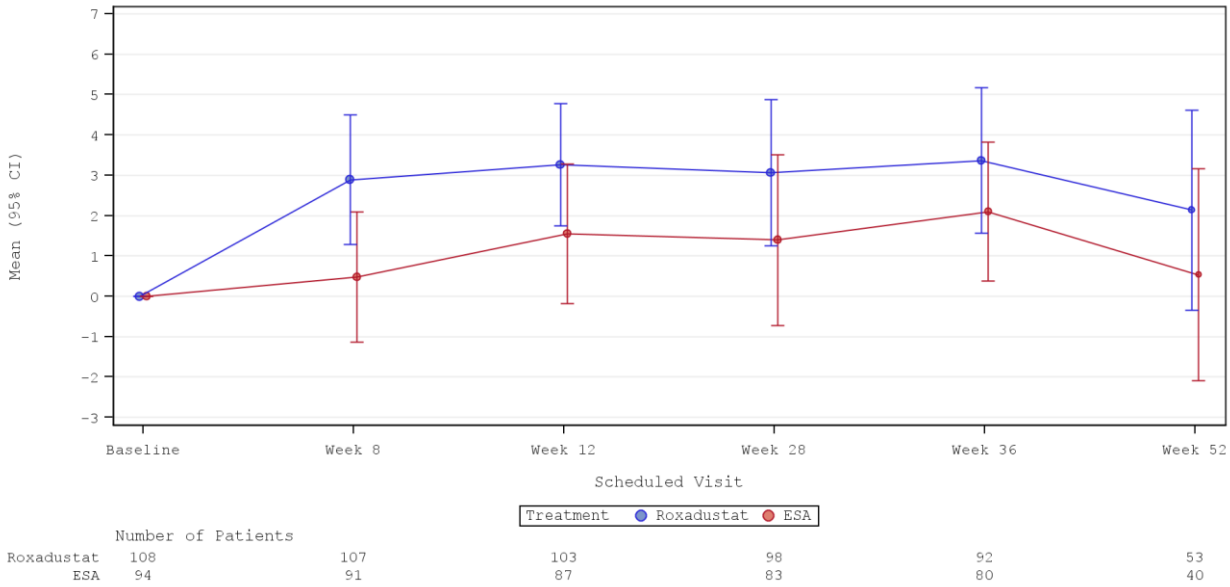


Abbildung Anhang 4G-1566: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-248: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	3,60 (0,57)	108/108 (100,0)	6,29 (0,60)	-2,69 [-4,32; -1,06] p = 0,001	-0,32 [-0,58; -0,07]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	3,63 (0,72)	80/80 (100,0)	2,53 (0,70)	1,10 [-0,87; 3,08] p = 0,273	0,14 [-0,17; 0,45]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	2,78 (0,61)	94/94 (100,0)	2,43 (0,66)	0,34 [-1,42; 2,11] p = 0,703	0,04 [-0,23; 0,32]
						Interaktionstest: p = 0,006

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

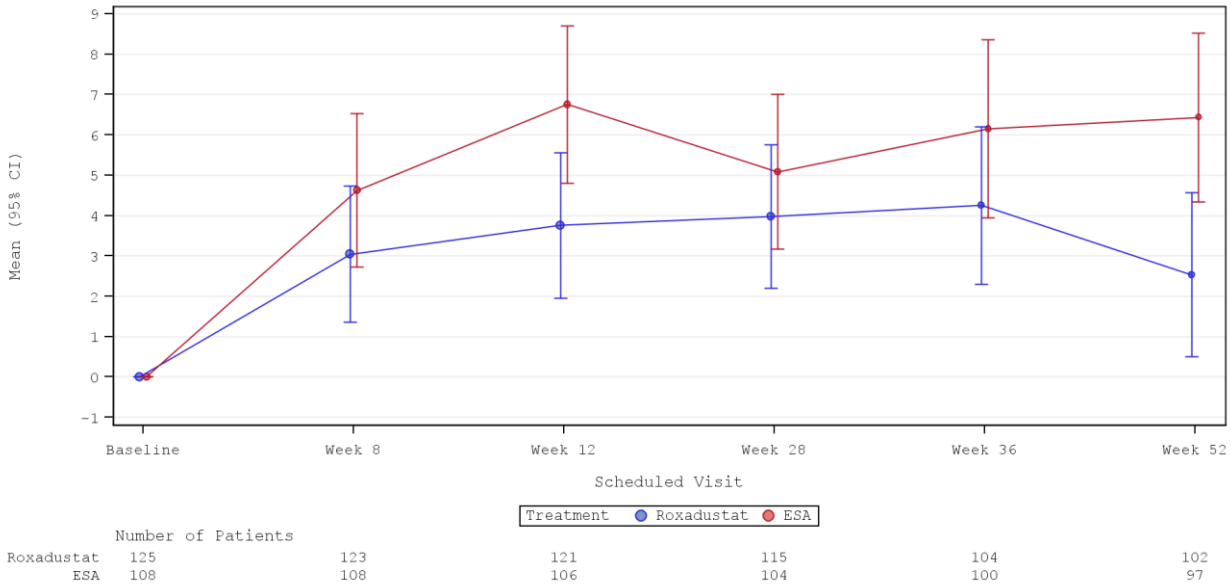


Abbildung Anhang 4G-1567: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

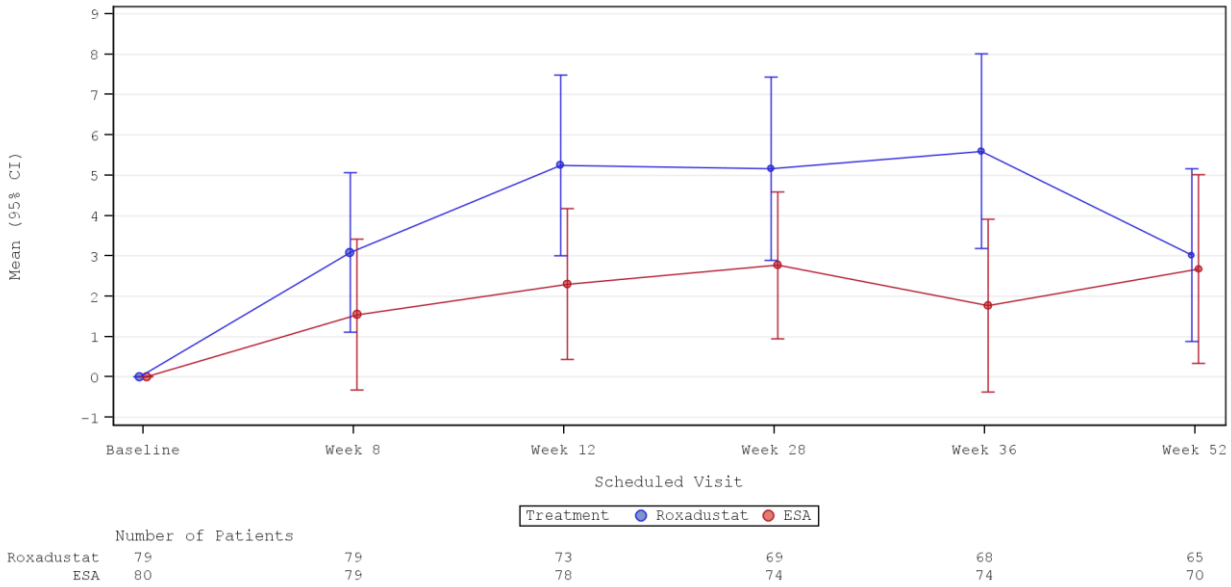


Abbildung Anhang 4G-1568: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

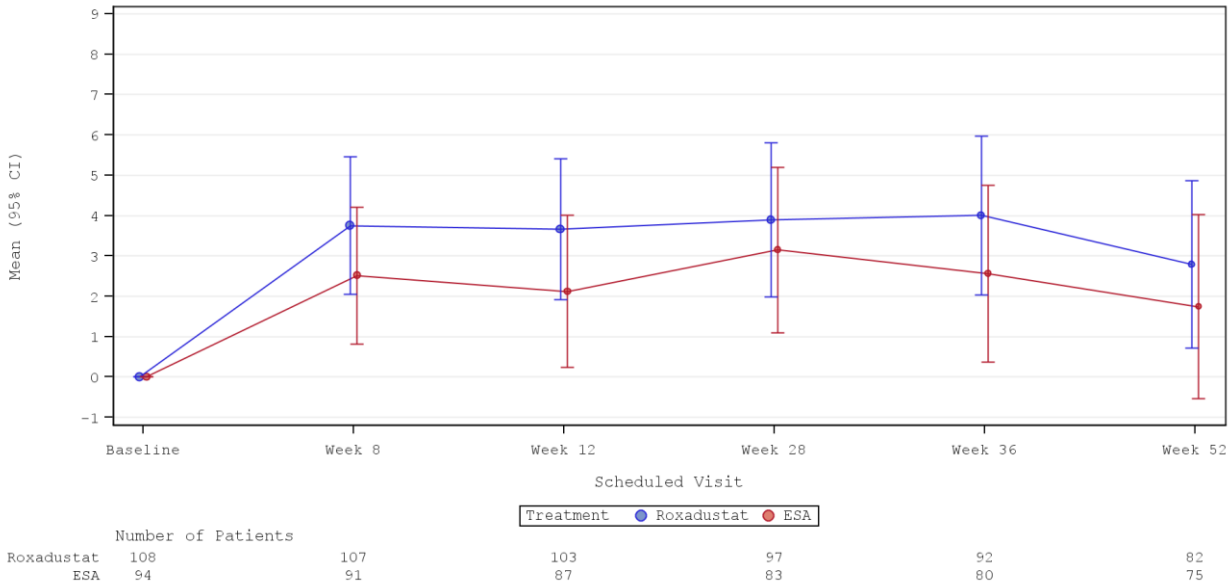


Abbildung Anhang 4G-1569: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-249: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	3,54 (0,58)	108/108 (100,0)	6,22 (0,62)	-2,68 [-4,35; -1,02] p = 0,002	-0,32 [-0,58; -0,06]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	3,76 (0,73)	80/80 (100,0)	2,39 (0,72)	1,37 [-0,64; 3,38] p = 0,180	0,17 [-0,14; 0,48]
≥ 75 J.	108/108 (100,0)	2,71 (0,62)	94/94 (100,0)	2,41 (0,67)	0,30 [-1,50; 2,10] p = 0,743	0,04 [-0,24; 0,31]
						Interaktionstest: p = 0,005

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

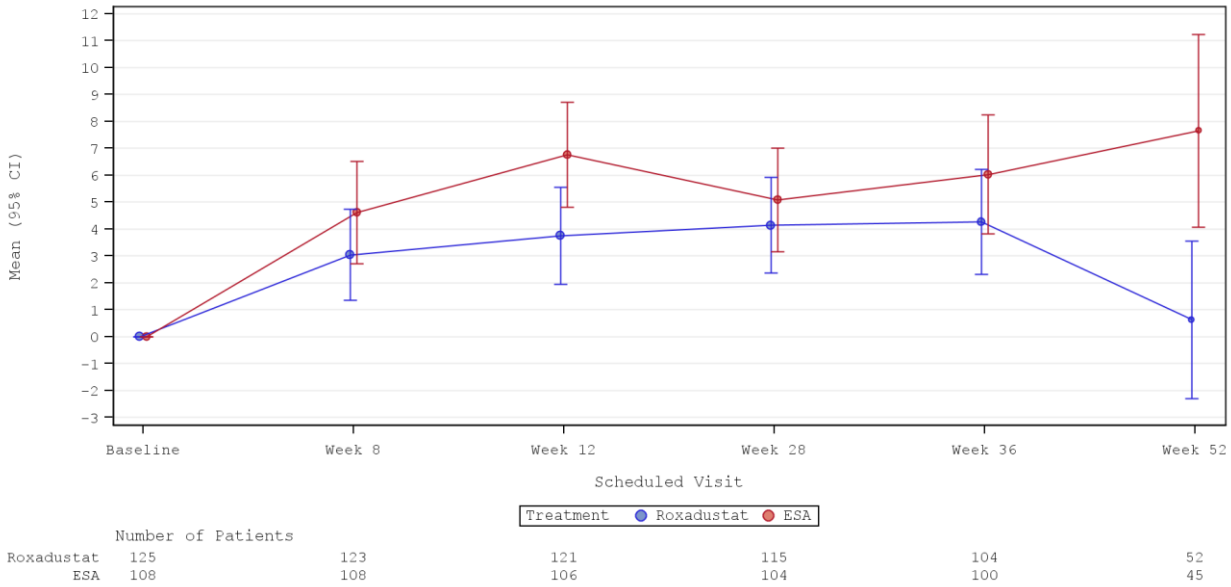


Abbildung Anhang 4G-1570: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

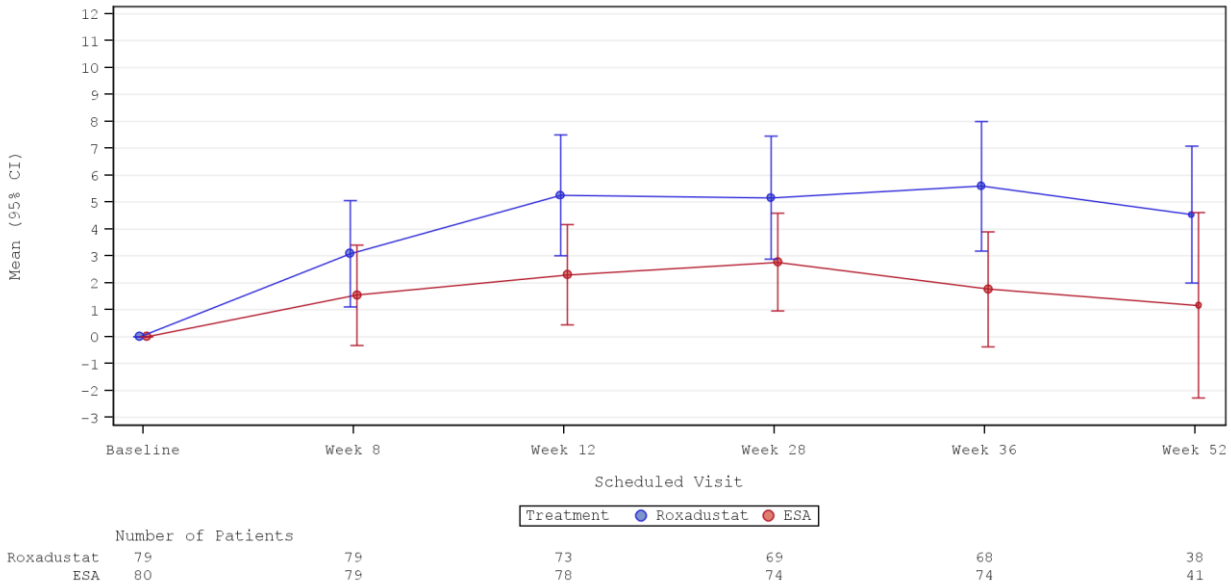


Abbildung Anhang 4G-1571: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

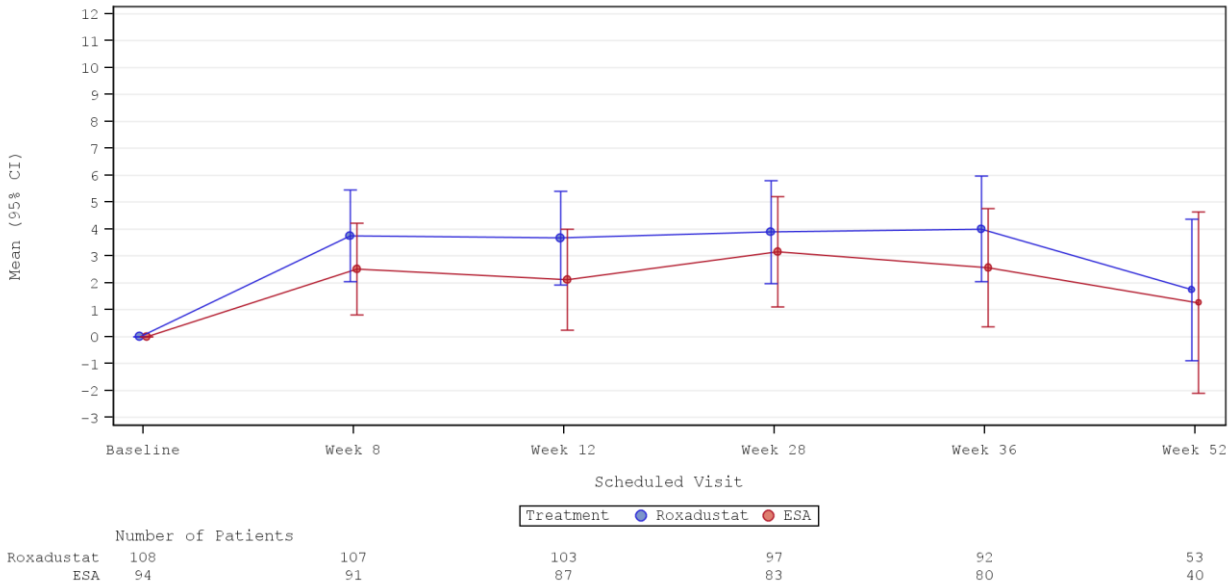


Abbildung Anhang 4G-1572: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 VT zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-250: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Geschlecht						
Männlich	71/71 (100,0)	-0,56[c] (1,13)	68/68 (100,0)	0,16[c] (1,15)	-0,72[c] (1,61) p = 0,657	-0,088 [-0,418; 0,244]
Weiblich	39/39 (100,0)	4,07[c] (1,52)	52/52 (100,0)	-1,87 (1,32)	5,94[c] (2,01) p = 0,004	0,527 [0,109; 0,946]
						Interaktionstest: p = 0,011

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

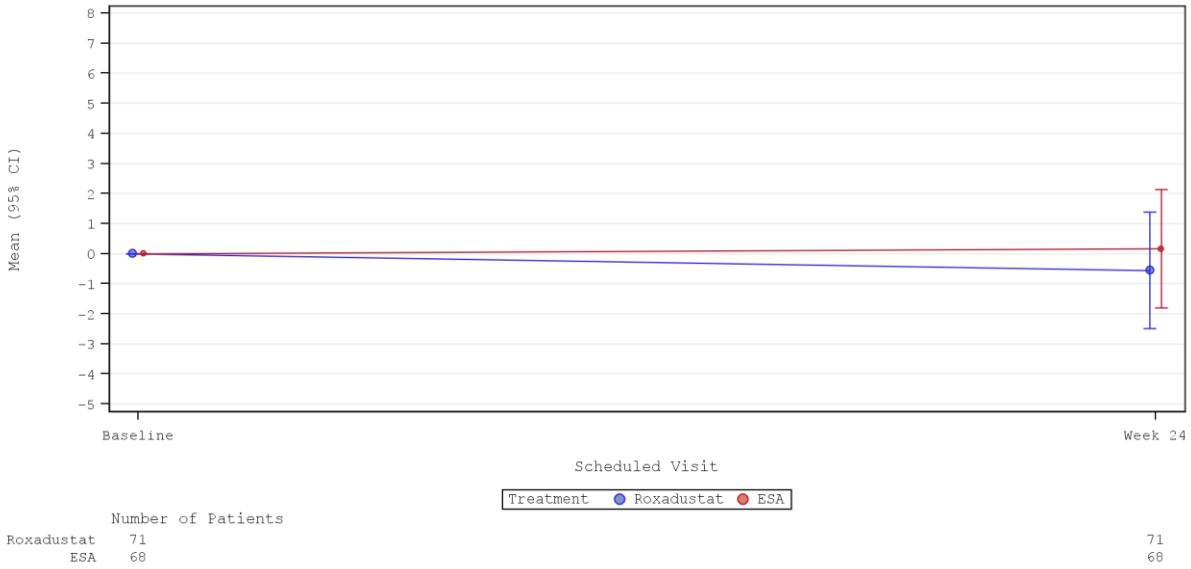


Abbildung Anhang 4G-1573: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

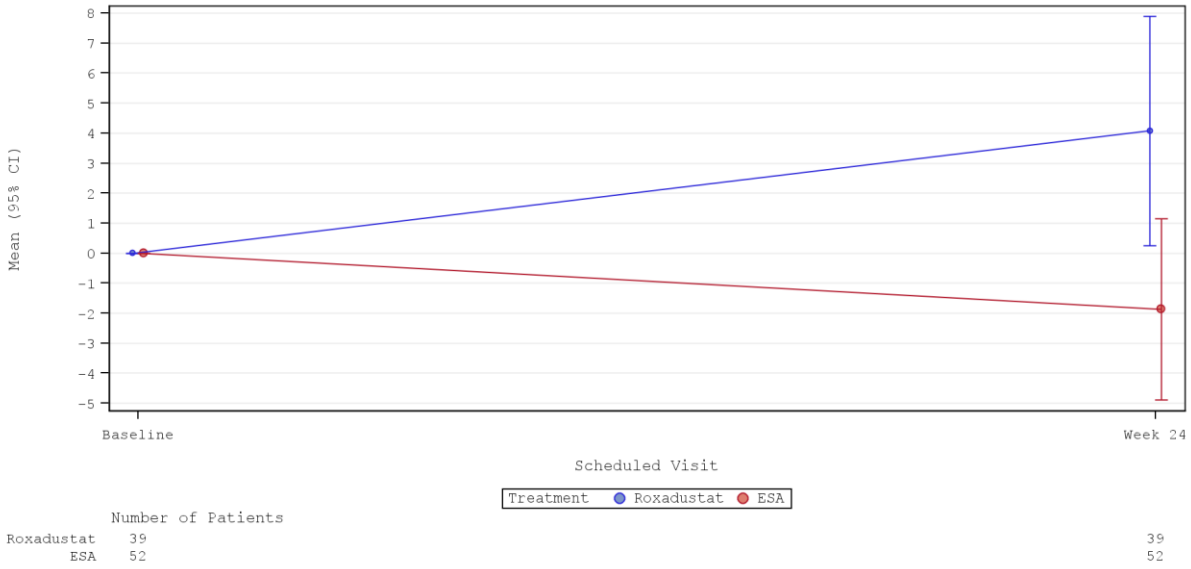


Abbildung Anhang 4G-1574: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 PF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

Tabelle Anhang 4G-251: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Geschlecht						
Männlich	71/71 (100,0)	-1,87[c] (0,88)	68/68 (100,0)	0,75[c] (0,89)	-2,61[c] (1,25) p = 0,038	-0,366 [-0,699; -0,032]
Weiblich	39/39 (100,0)	0,15[c] (1,18)	52/52 (100,0)	-2,27[c] (1,02)	2,42[c] (1,56) p = 0,122	0,313 [-0,101; 0,727]
						Interaktionstest: p = 0,013

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

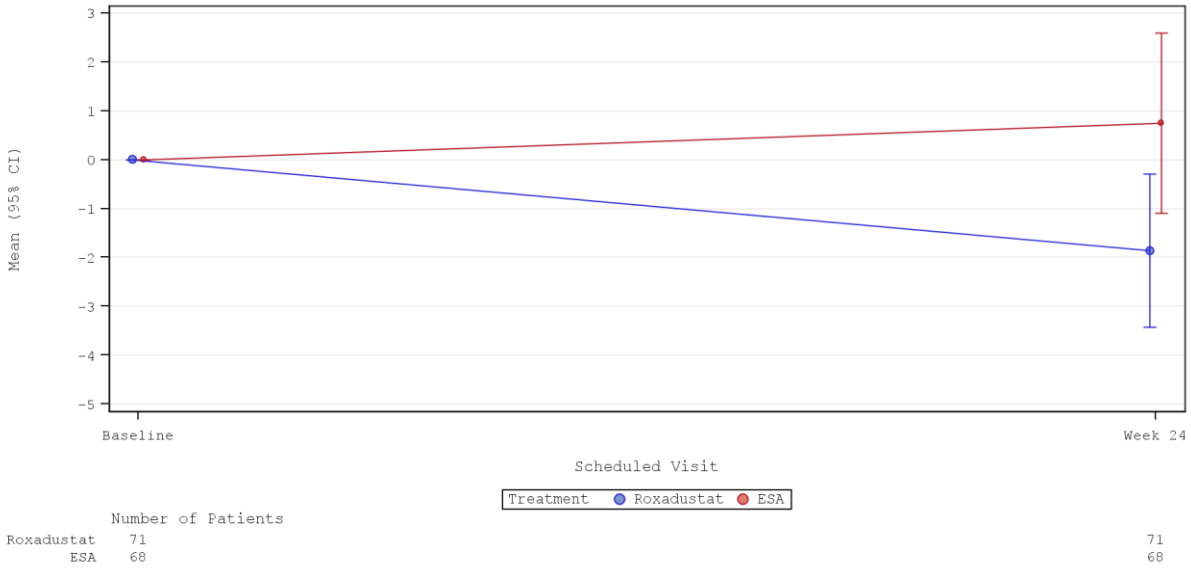


Abbildung Anhang 4G-1575: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

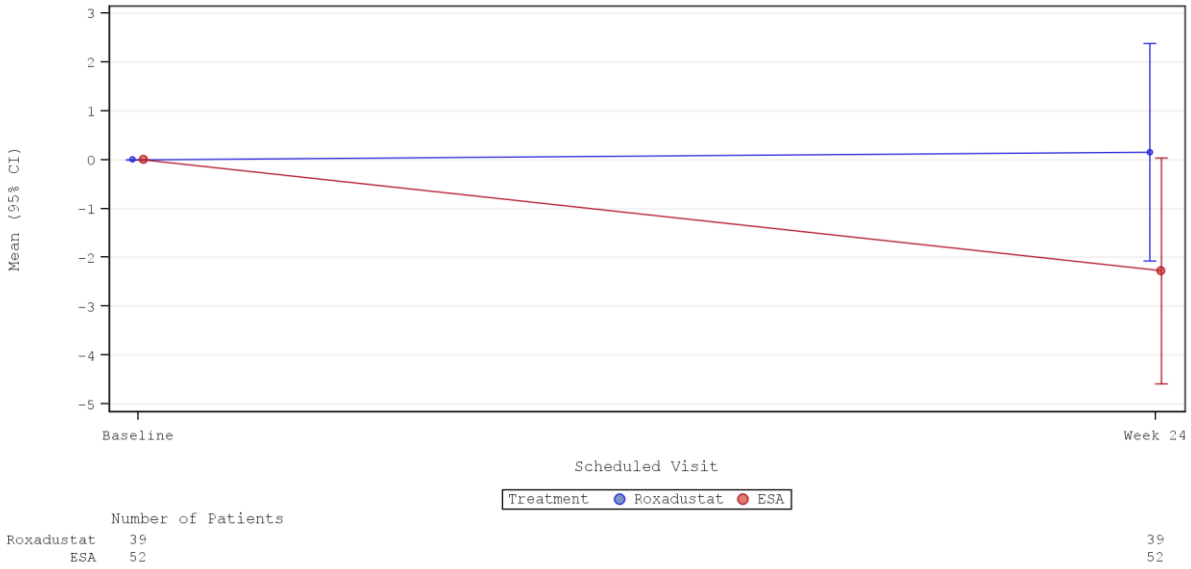


Abbildung Anhang 4G-1576: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 GH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

Tabelle Anhang 4G-252: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Geschlecht						
Männlich	71/71 (100,0)	-1,40[c] (0,92)	68/68 (100,0)	-0,12[c] (0,94)	-1,28[c] (1,31) p = 0,332	-0,159 [-0,490; 0,173]
Weiblich	39/39 (100,0)	3,17[c] (1,24)	52/52 (100,0)	-1,70[c] (1,07)	4,88[c] (1,64) p = 0,003	0,672 [0,249; 1,095]
						Interaktionstest: p = 0,004

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

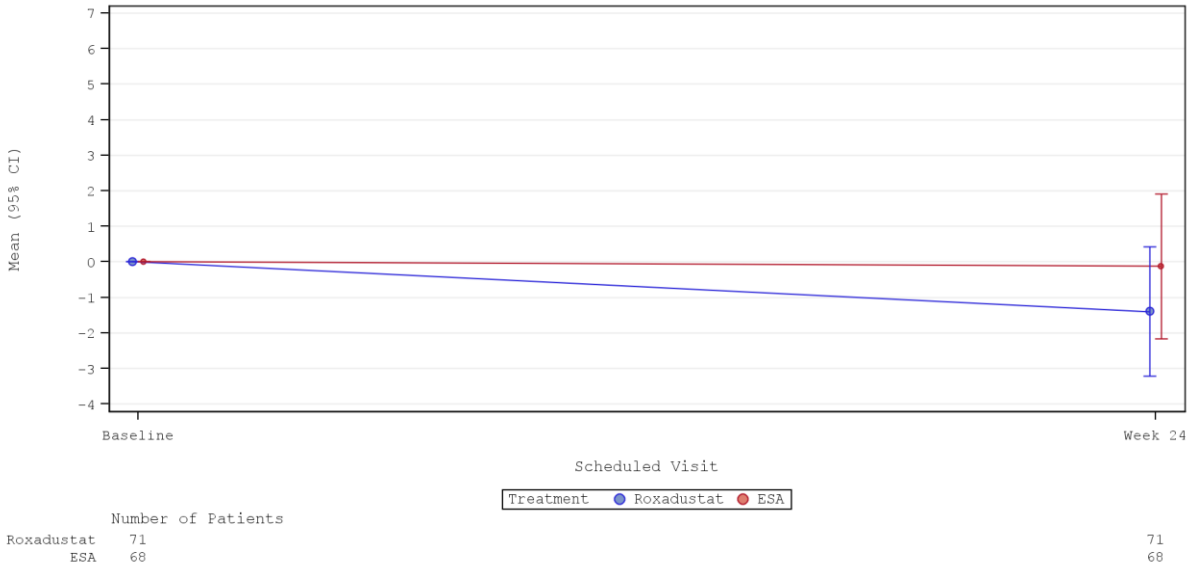


Abbildung Anhang 4G-1577: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

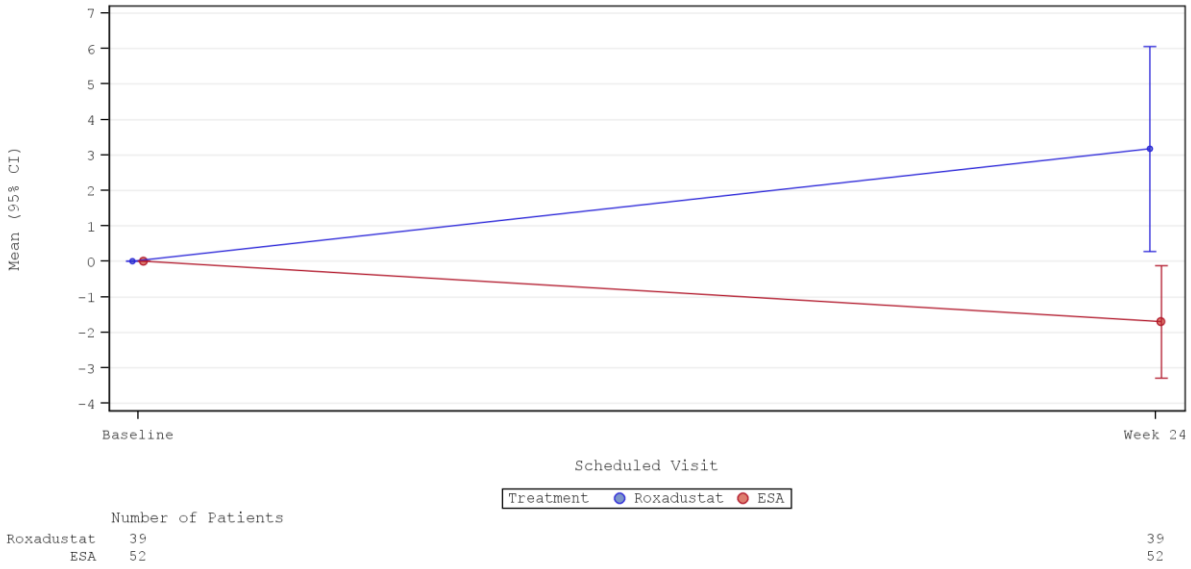


Abbildung Anhang 4G-1578: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

Tabelle Anhang 4G-253: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0310

Studie 1517-CL-0310 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Geschlecht						
Männlich	71/71 (100,0)	-2,51[c] (0,91)	68/68 (100,0)	0,48[c] (0,92)	-3,00[c] (1,29) p = 0,022	-0,388 [-0,722; -0,054]
Weiblich	39/39 (100,0)	0,41[c] (1,22)	52/52 (100,0)	-1,19[c] (1,06)	1,61[c] (1,62) p = 0,321	0,214 [-0,199; 0,626]
						Interaktionstest: p = 0,027

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: MMRM-Analyse ohne Ergebnis: Es lag nur ein Post-Baseline-QoL Wert vor. Dargestellt werden Ergebnisse einer ANOVA mit Behandlung als festem Effekt, statt eines 95%-KI wurde für die LS-MD der SE berechnet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

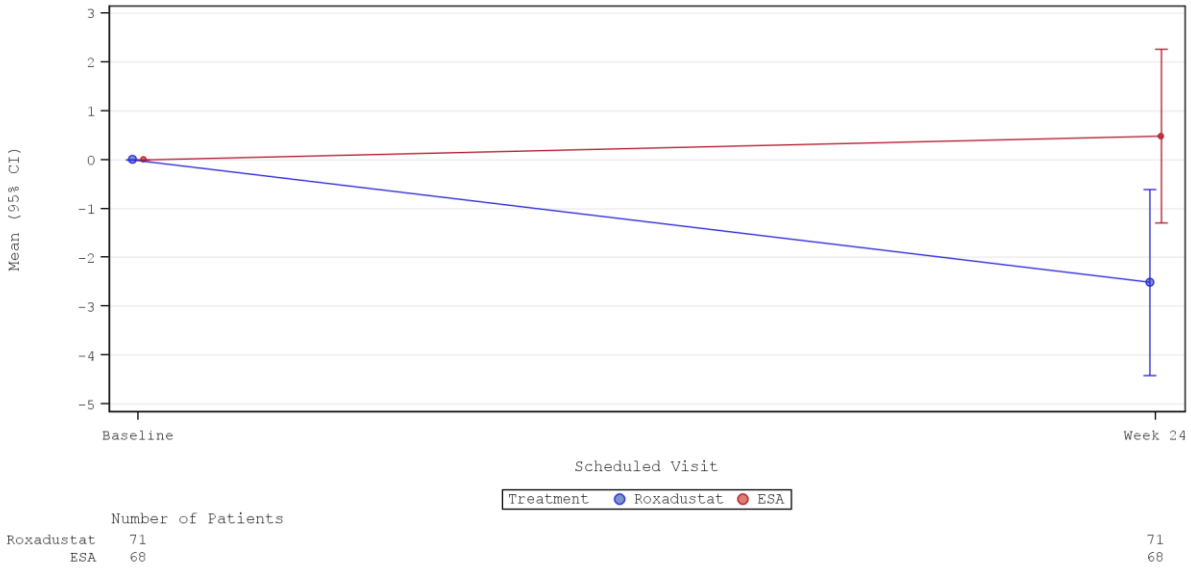


Abbildung Anhang 4G-1579: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

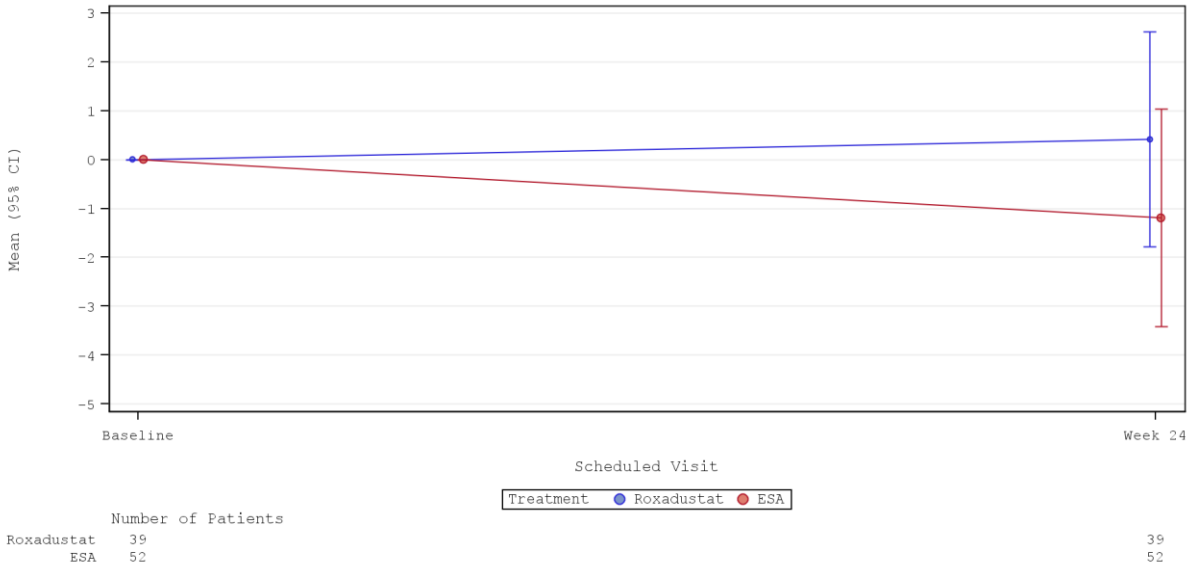


Abbildung Anhang 4G-1580: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Veränderung des SF-36 MCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0310

Tabelle Anhang 4G-254: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	9/9 (100,0)	6,57 (2,44)	8/8 (100,0)	-1,29 (2,57)	7,86 [0,90; 14,82] p = 0,027	0,91 [-0,04; 1,86]
Gruppe 2	474/474 (100,0)	1,22 (0,33)	471/471 (100,0)	1,38 (0,33)	-0,16 [-1,07; 0,76] p = 0,737	-0,02 [-0,15; 0,11]
						Interaktionstest: p = 0,025

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

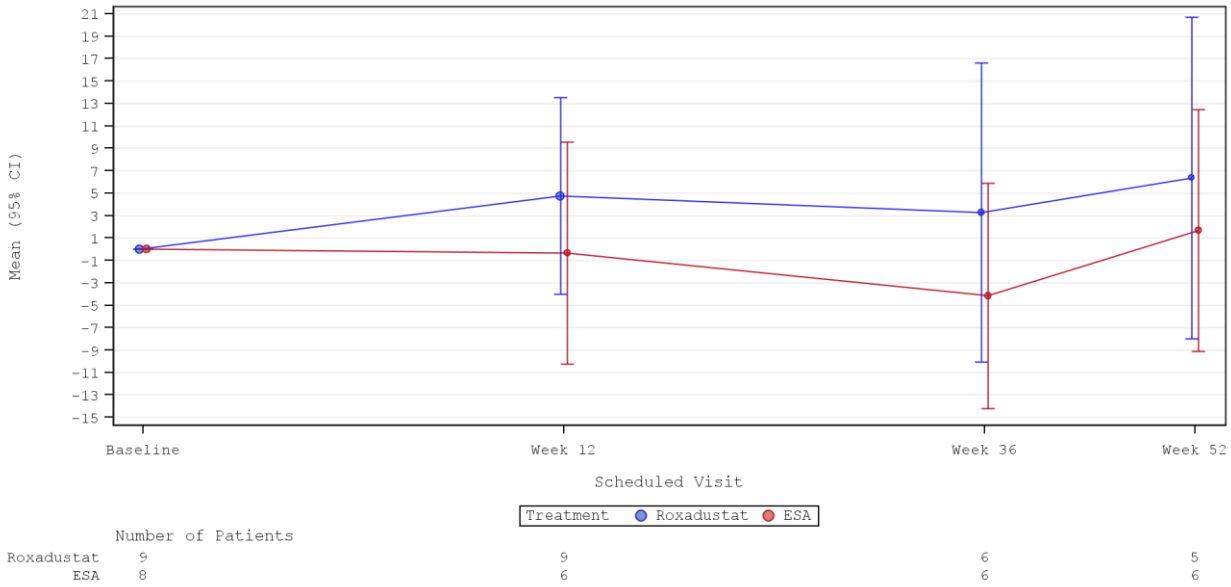


Abbildung Anhang 4G-1581: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

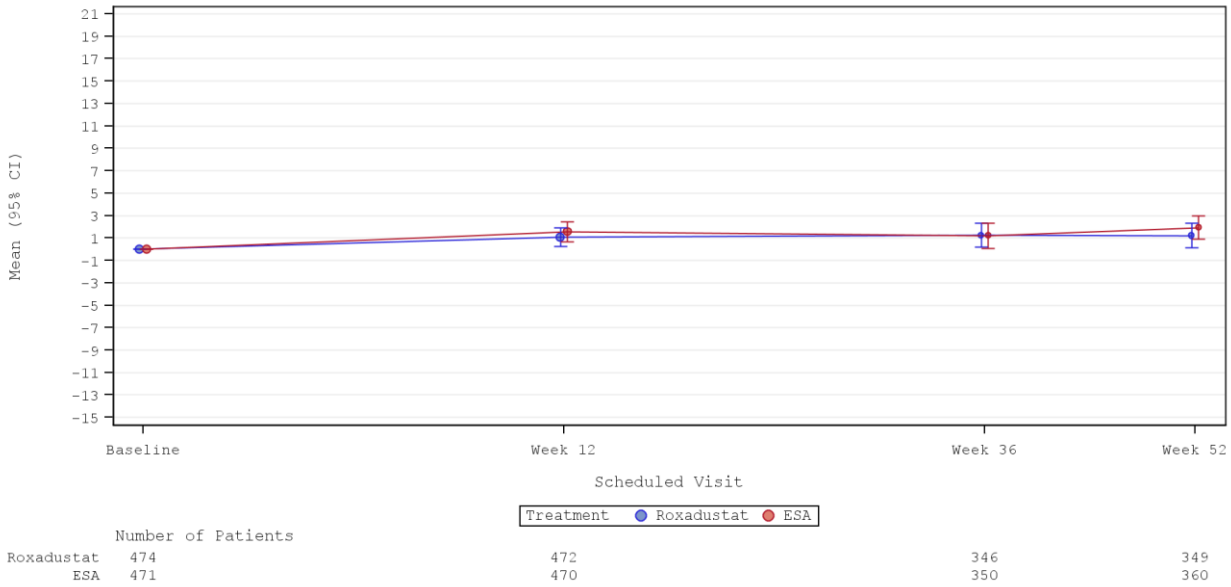


Abbildung Anhang 4G-1582: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-255: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	127/127 (100,0)	0,53 (0,66)	137/137 (100,0)	-1,16 (0,62)	1,69 [-0,10; 3,47] p = 0,064	0,20 [-0,04; 0,44]
Gruppe 2	8/8 (100,0)	-5,58 (2,55)	5/5 (100,0)	1,61 (3,24)	-7,18 [-15,30; 0,94] p = 0,083	-0,70 [-1,77; 0,37]
						Interaktionstest: p = 0,037

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

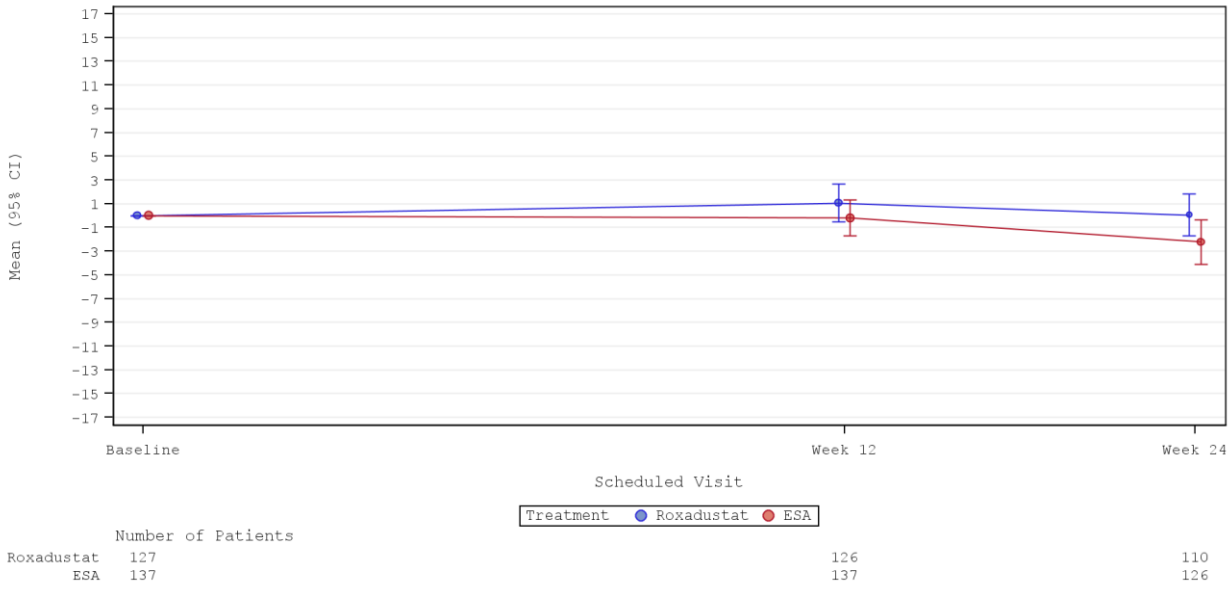


Abbildung Anhang 4G-1583: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

Abbildung Anhang 4G-1584: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 BP zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

Tabelle Anhang 4G-256: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	87/87 (100,0)	1,38 (0,69)	89/89 (100,0)	0,02 (0,69)	1,36 [-0,56; 3,27] p = 0,164	0,16 [-0,13; 0,46]
Gruppe 2	225/225 (100,0)	0,22 (0,44)	193/193 (100,0)	1,65 (0,47)	-1,42 [-2,68; -0,17] p = 0,027	-0,16 [-0,36; 0,03]
						Interaktionstest: p = 0,017

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

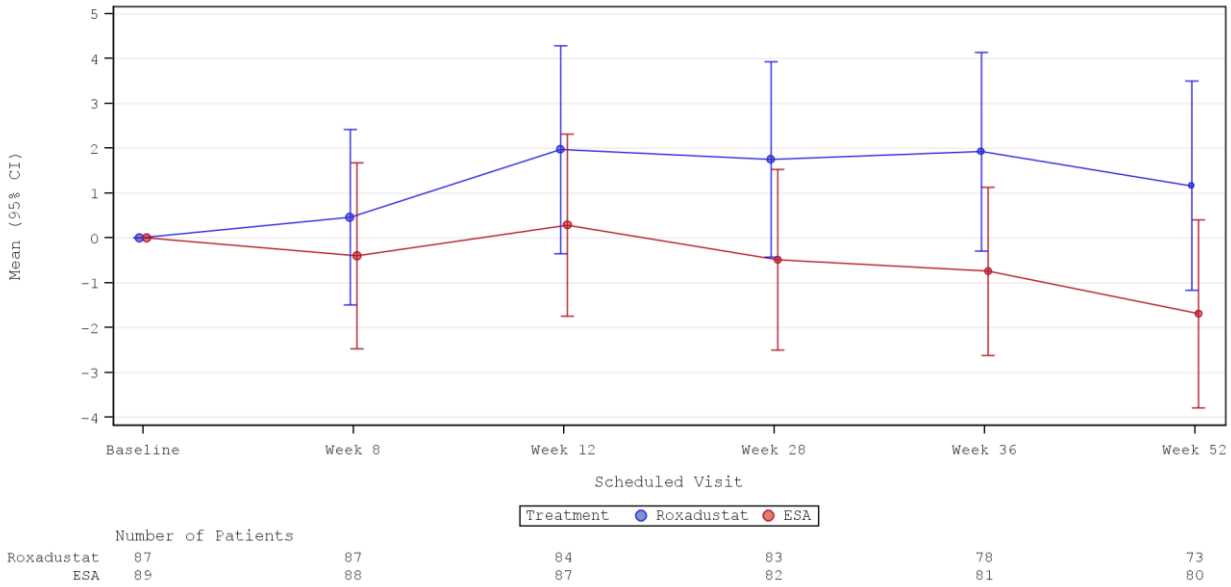


Abbildung Anhang 4G-1585: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

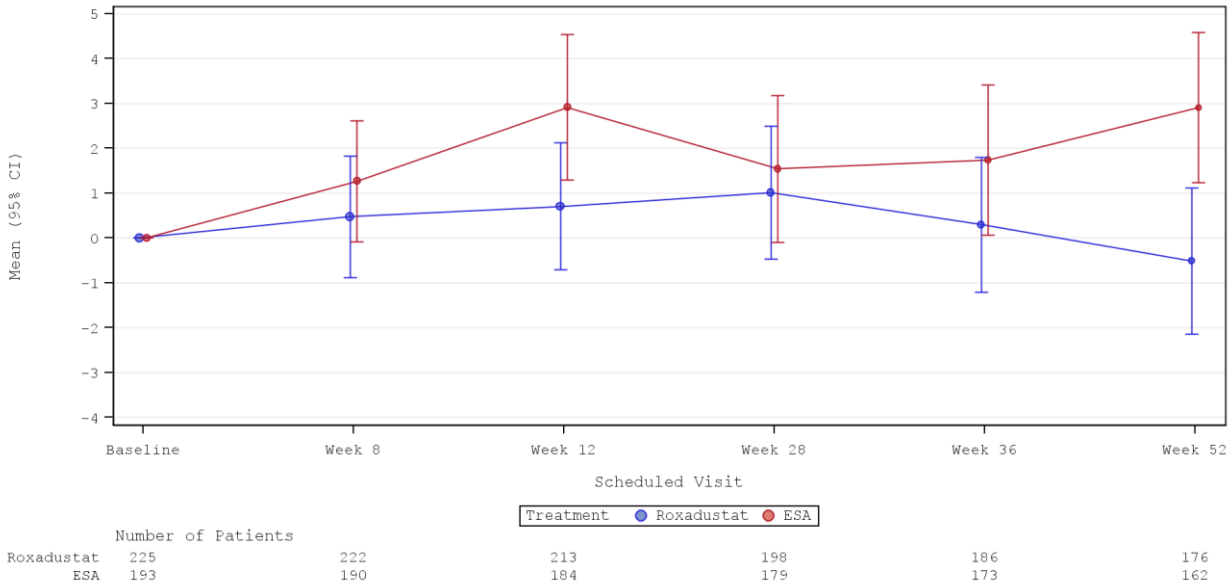


Abbildung Anhang 4G-1586: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-257: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	87/87 (100,0)	1,29 (0,70)	89/89 (100,0)	-0,04 (0,70)	1,33 [-0,62; 3,28] p = 0,180	0,16 [-0,14; 0,45]
Gruppe 2	225/225 (100,0)	0,33 (0,45)	193/193 (100,0)	1,48 (0,48)	-1,15 [-2,43; 0,13] p = 0,078	-0,13 [-0,32; 0,06]
						Interaktionstest: p = 0,036

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

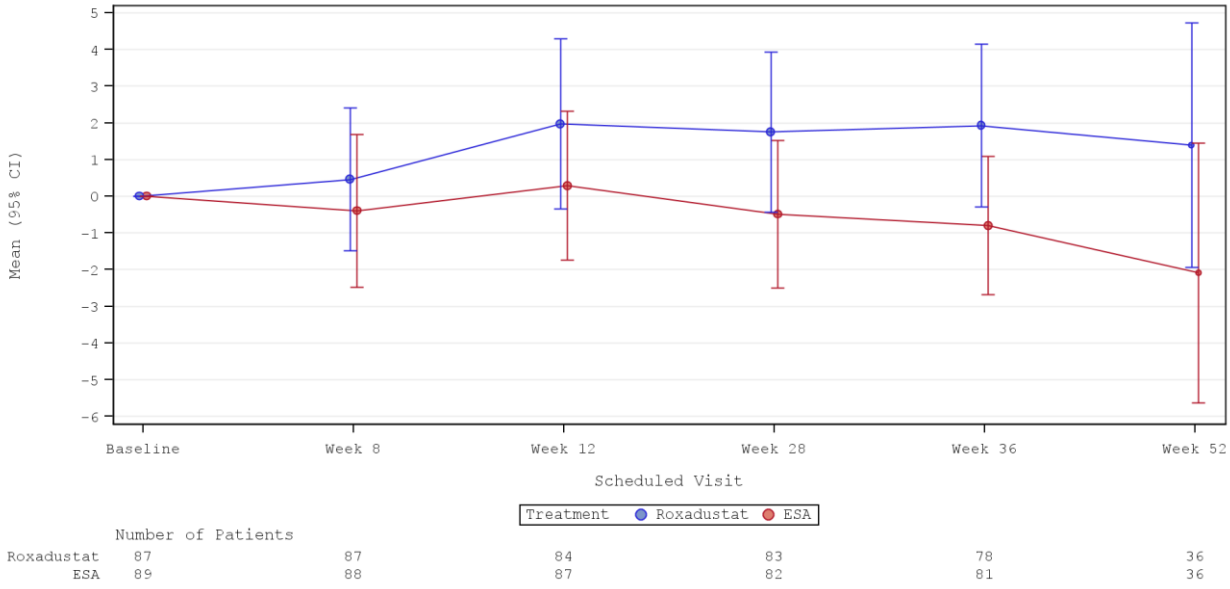


Abbildung Anhang 4G-1587: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1" zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)" – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

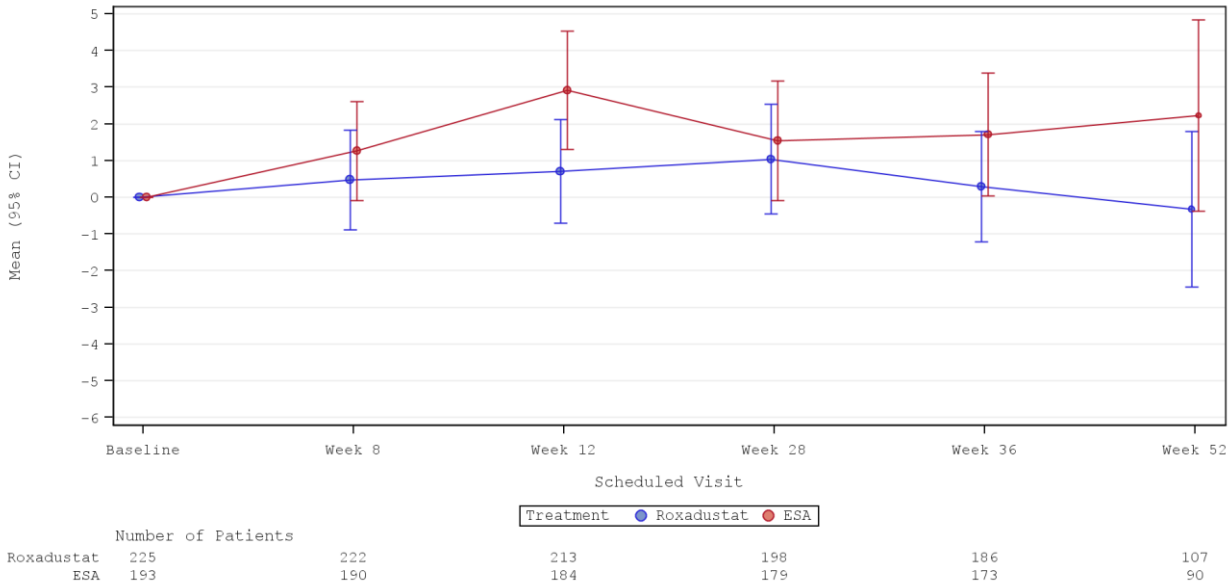


Abbildung Anhang 4G-1588: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-258: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	127/127 (100,0)	-0,36 (0,73)	137/137 (100,0)	-0,54 (0,70)	0,19 [-1,81; 2,18] p = 0,855	0,02 [-0,22; 0,26]
Gruppe 2	8/8 (100,0)	-5,55 (2,86)	5/5 (100,0)	4,23 (3,62)	-9,78 [-18,87; -0,68] p = 0,035	-0,74 [-1,82; 0,33]
						Interaktionstest: p = 0,036

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

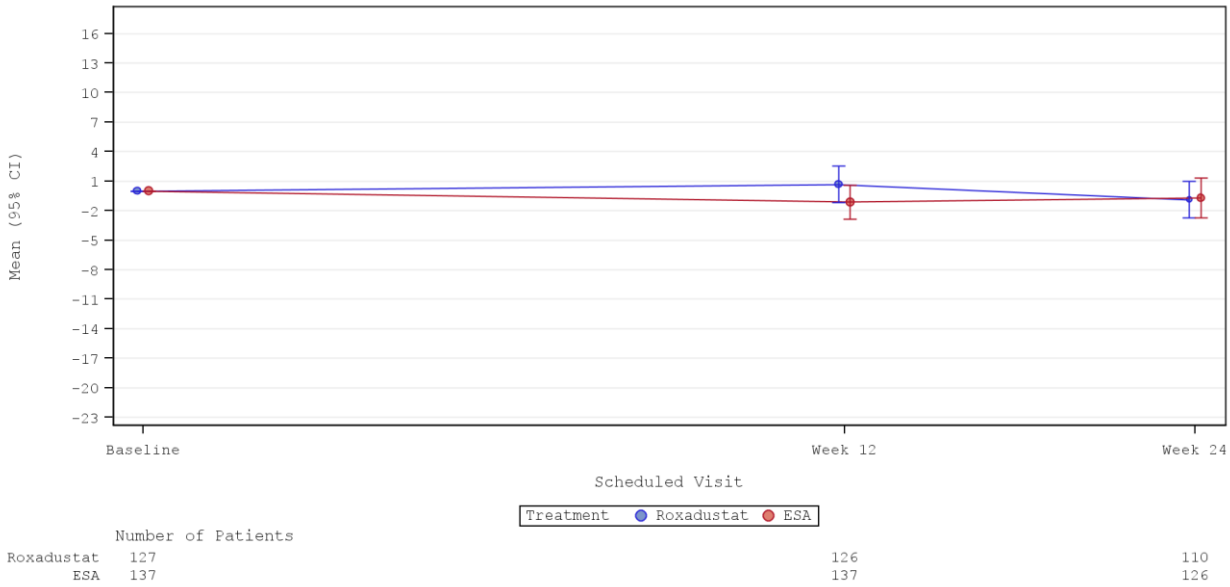


Abbildung Anhang 4G-1589: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

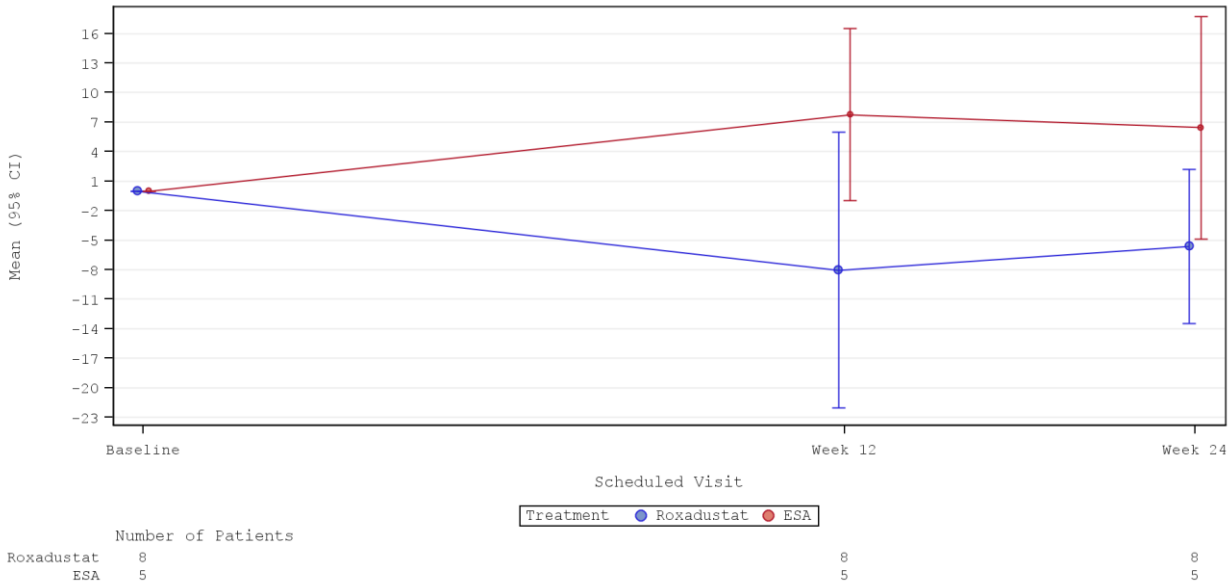


Abbildung Anhang 4G-1590: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 SF zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

Tabelle Anhang 4G-259: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges’ g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	86/87 (98,9)	1,05 (0,79)	89/89 (100,0)	-0,39 (0,78)	1,43 [-0,75; 3,62] p = 0,199	0,15 [-0,15; 0,44]
Gruppe 2	224/225 (99,6)	0,30 (0,50)	193/193 (100,0)	1,93 (0,53)	-1,63 [-3,06; -0,19] p = 0,026	-0,16 [-0,36; 0,03]
						Interaktionstest: p = 0,022

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

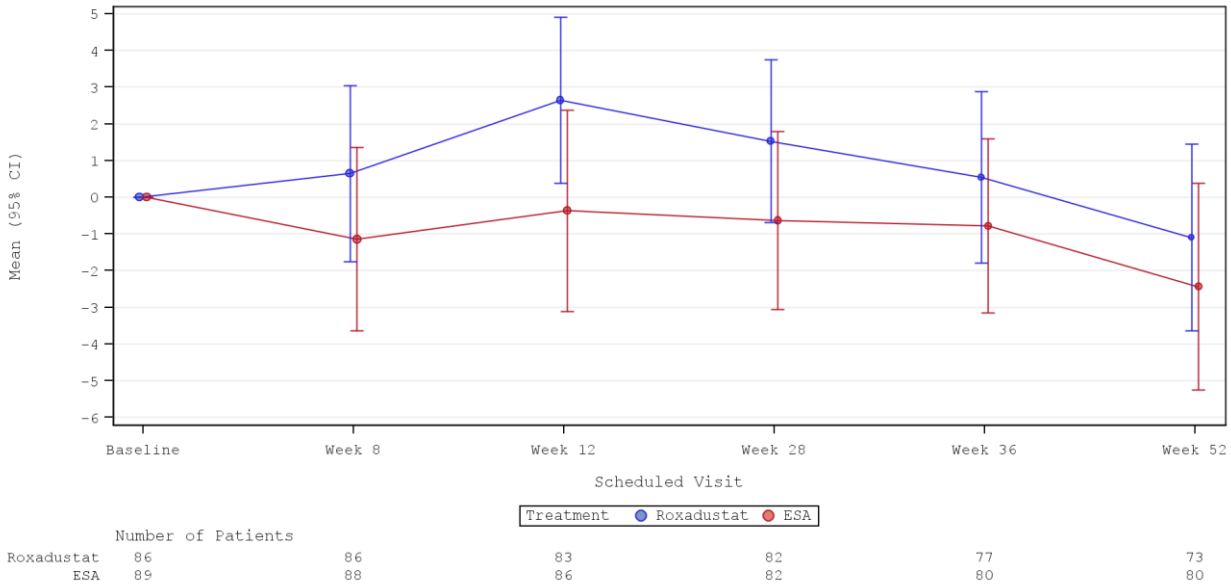


Abbildung Anhang 4G-1591: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

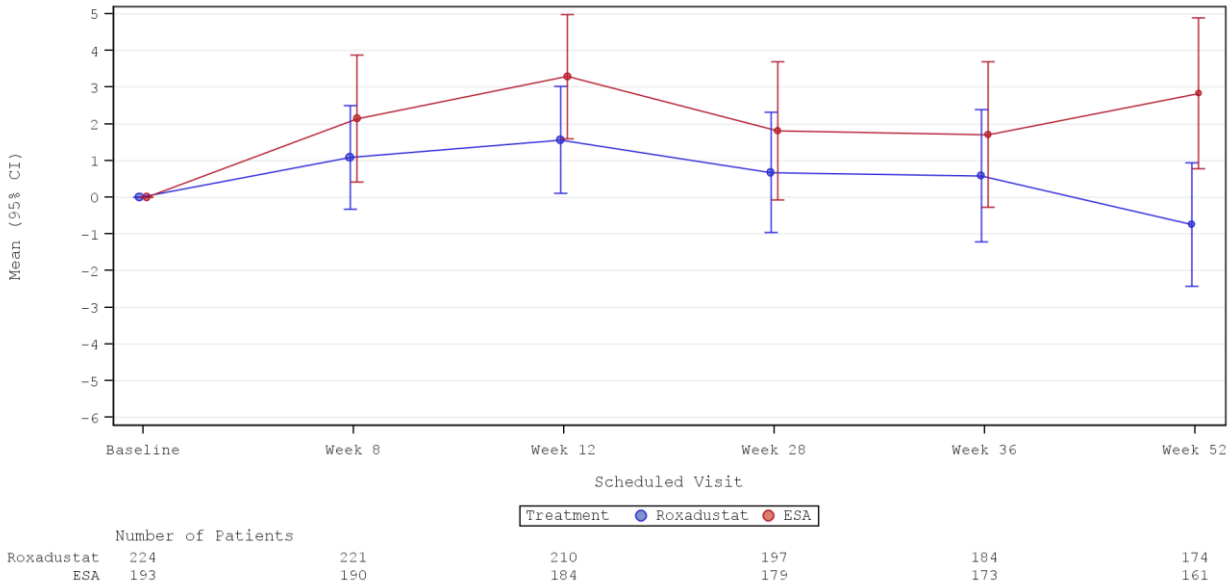


Abbildung Anhang 4G-1592: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-260: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	86/87 (98,9)	1,13 (0,80)	89/89 (100,0)	-0,35 (0,80)	1,48 [-0,74; 3,70] p = 0,191	0,15 [-0,14; 0,45]
Gruppe 2	224/225 (99,6)	0,31 (0,51)	193/193 (100,0)	1,82 (0,54)	-1,51 [-2,97; -0,05] p = 0,042	-0,15 [-0,34; 0,04]
						Interaktionstest: p = 0,026

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

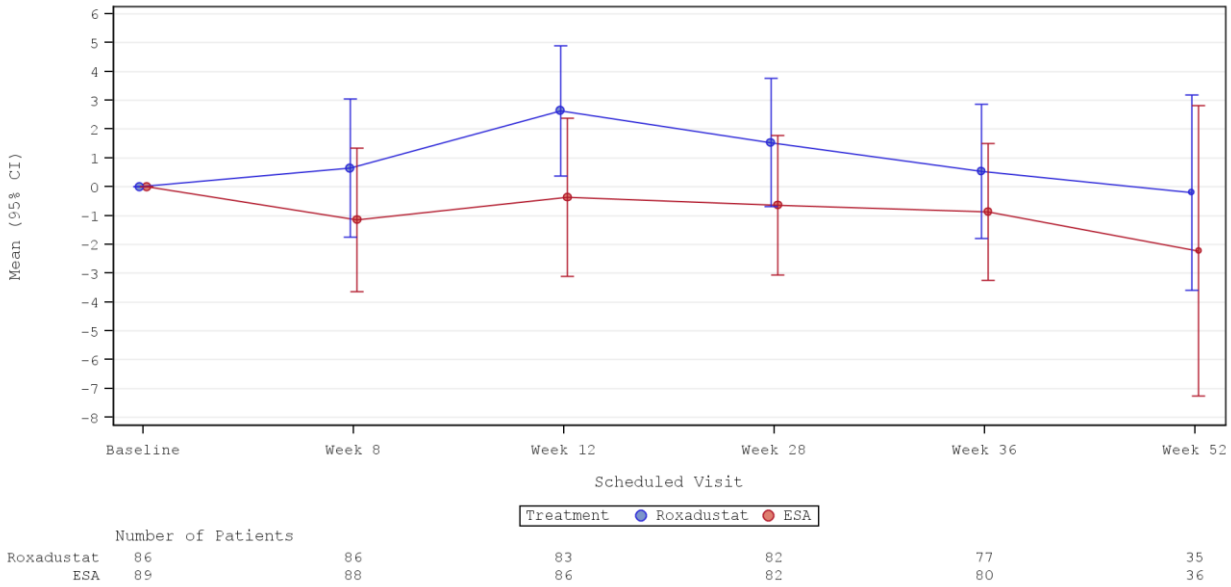


Abbildung Anhang 4G-1593: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

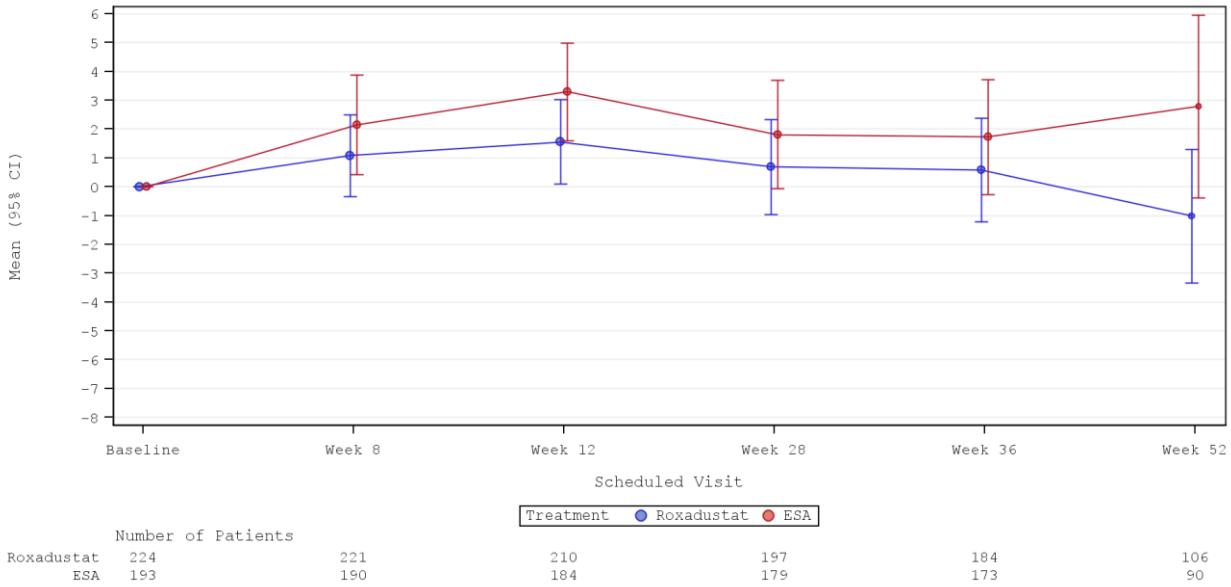


Abbildung Anhang 4G-1594: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 RE zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-261: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1517-CL-0307

Studie 1517-CL-0307 Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]						
Gruppe 1	127/127 (100,0)	-1,06 (0,57)	137/137 (100,0)	-0,44 (0,55)	-0,62 [-2,18; 0,94] p = 0,434	-0,09 [-0,33; 0,16]
Gruppe 2	8/8 (100,0)	1,76 (2,24)	5/5 (100,0)	-6,49 (2,84)	8,25 [1,14; 15,35] p = 0,023	1,12 [0,00; 2,23]
						Interaktionstest: p = 0,017

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

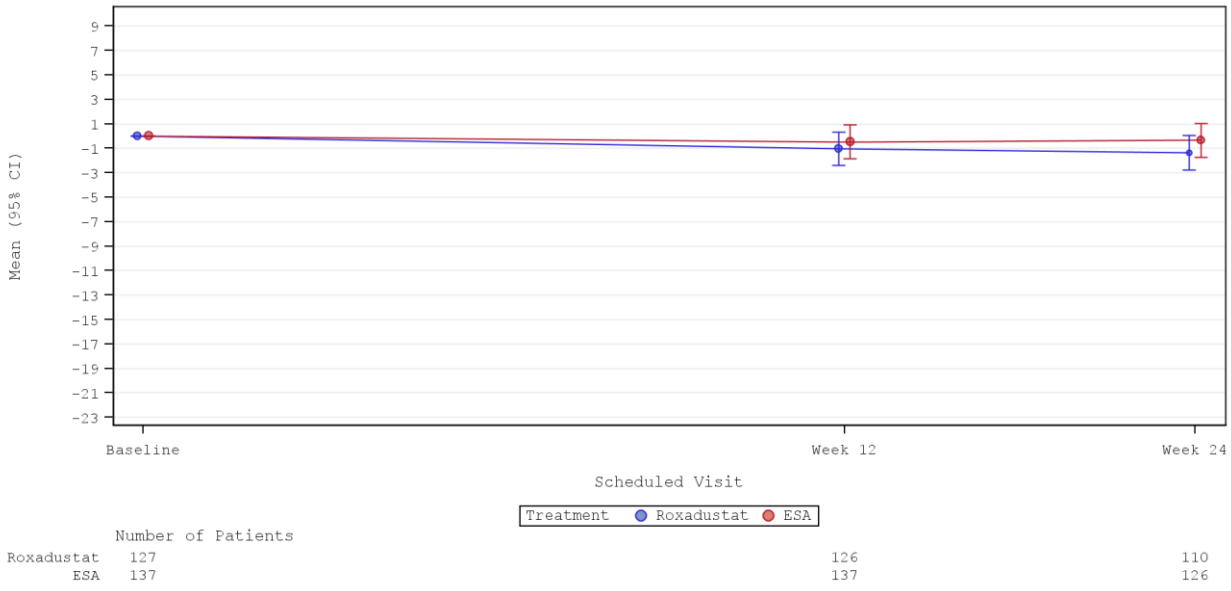


Abbildung Anhang 4G-1595: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

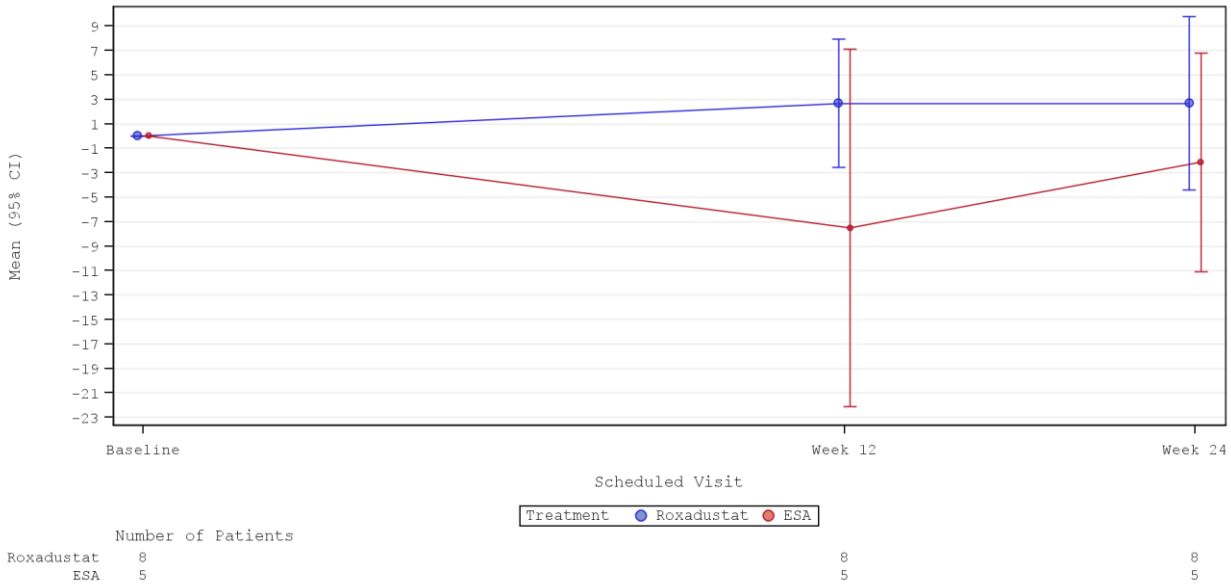


Abbildung Anhang 4G-1596: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Veränderung des SF-36 MH zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie 1517-CL-0307

Tabelle Anhang 4G-262: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges’ g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,43 (0,46)	108/108 (100,0)	4,18 (0,50)	-2,75 [-4,08; -1,42] p < 0,001	-0,43 [-0,69; -0,17]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	1,15 (0,58)	80/80 (100,0)	1,08 (0,57)	0,07 [-1,54; 1,68] p = 0,931	0,01 [-0,30; 0,32]
≥ 75 J.	107/108 (99,1)	0,97 (0,50)	94/94 (100,0)	0,01 (0,54)	0,96 [-0,48; 2,40] p = 0,190	0,14 [-0,13; 0,42]
						Interaktionstest: p < 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges’ g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

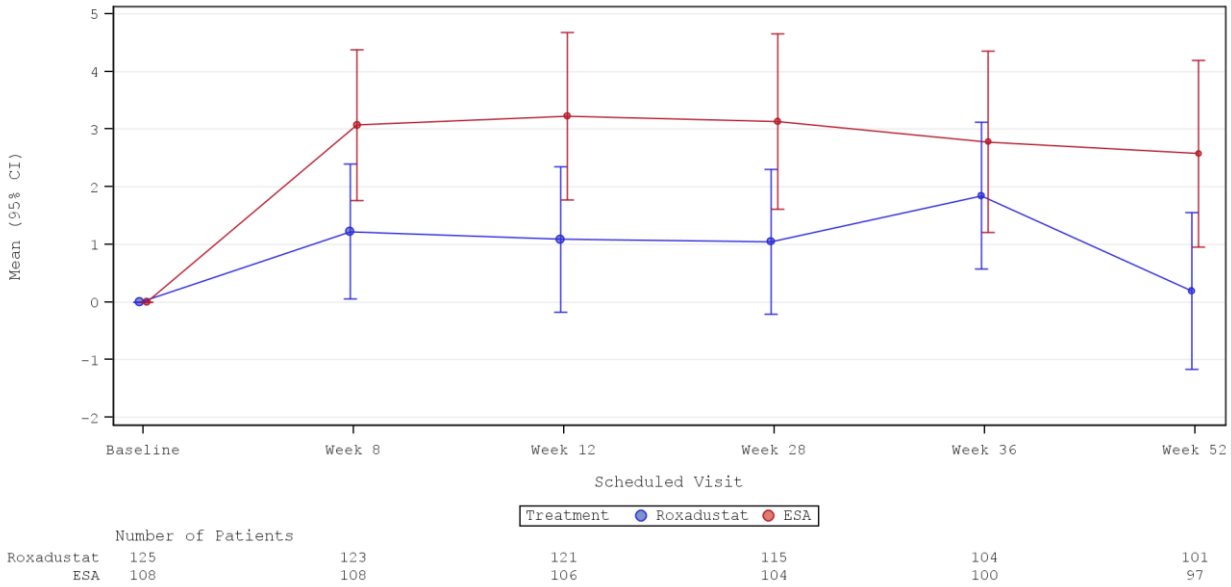


Abbildung Anhang 4G-1597: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

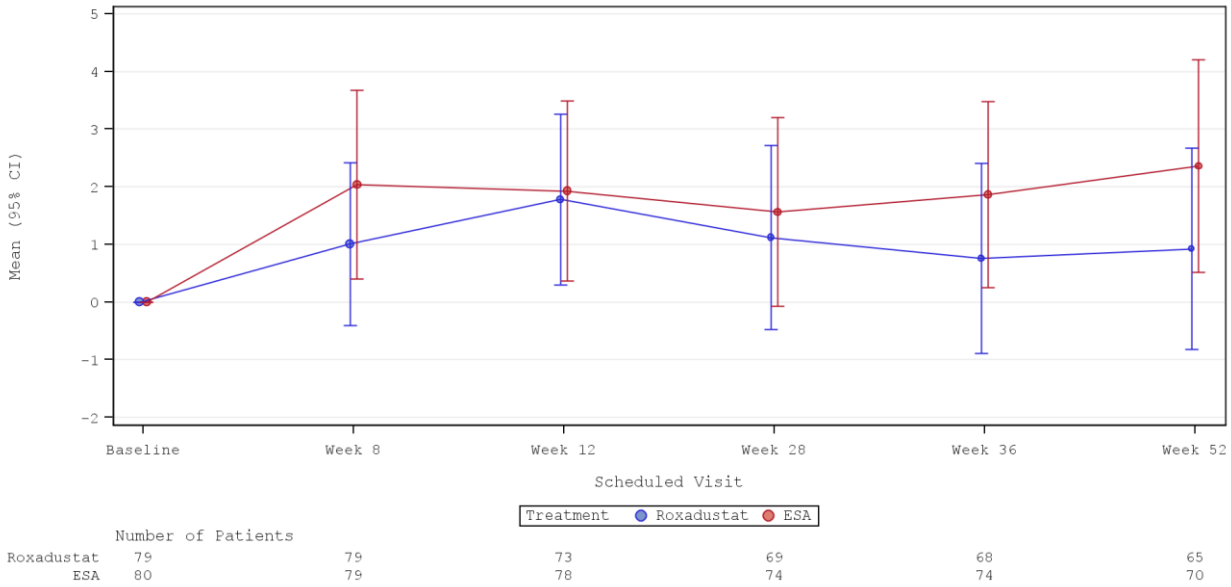


Abbildung Anhang 4G-1598: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

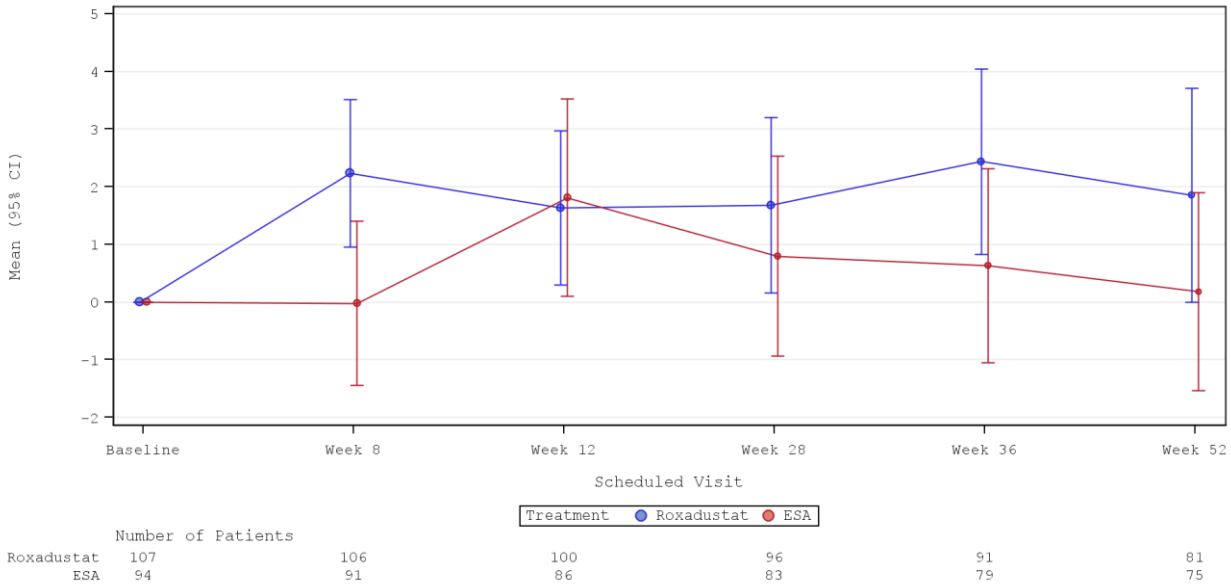


Abbildung Anhang 4G-1599: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-263: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse **Subgruppen**	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	125/125 (100,0)	1,43 (0,47)	108/108 (100,0)	4,17 (0,50)	-2,74 [-4,08; -1,40] p < 0,001	-0,43 [-0,69; -0,17]
65 – 74 J.	79/79 (100,0)	1,13 (0,58)	80/80 (100,0)	0,93 (0,58)	0,21 [-1,41; 1,82] p = 0,803	0,03 [-0,28; 0,34]
≥ 75 J.	107/108 (99,1)	0,96 (0,51)	94/94 (100,0)	0,01 (0,54)	0,96 [-0,49; 2,40] p = 0,196	0,14 [-0,13; 0,42]
						Interaktionstest: p < 0,001

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

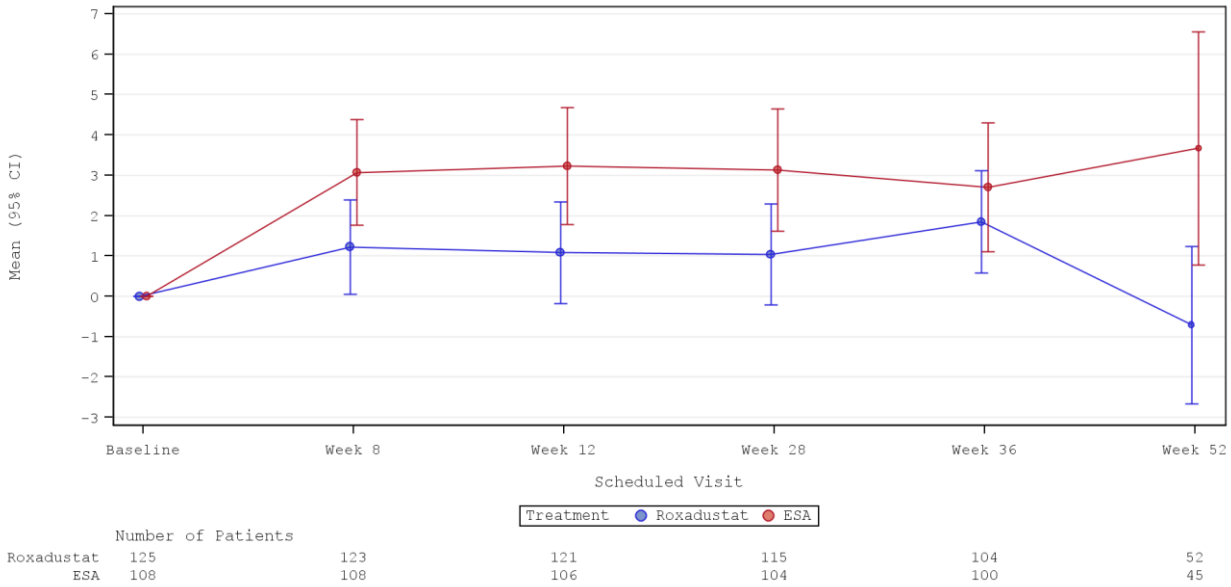


Abbildung Anhang 4G-1600: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

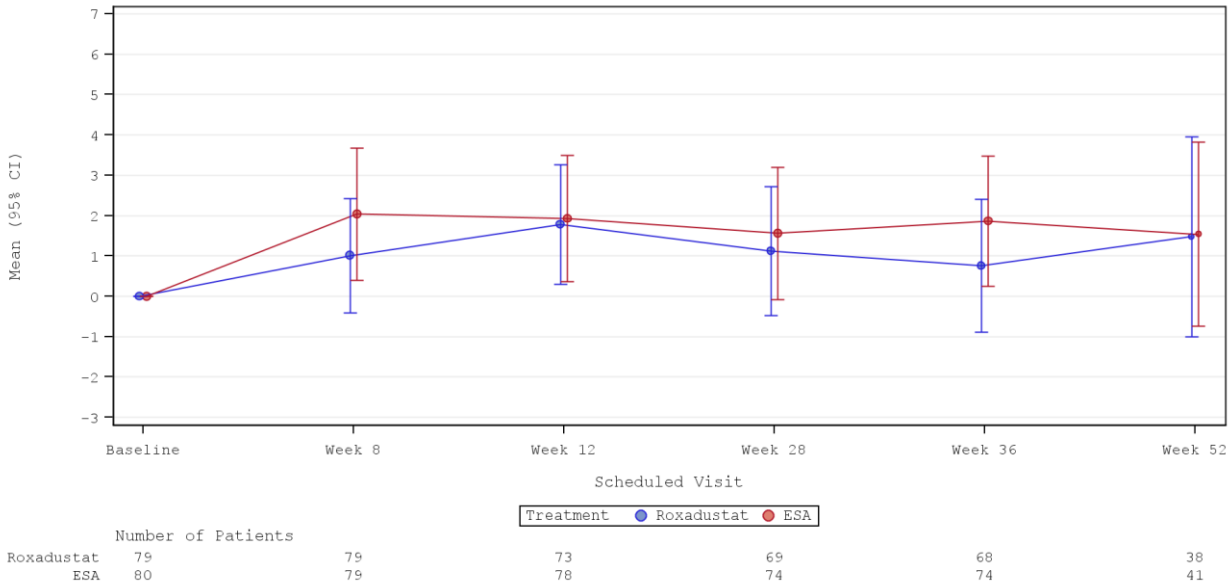


Abbildung Anhang 4G-1601: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

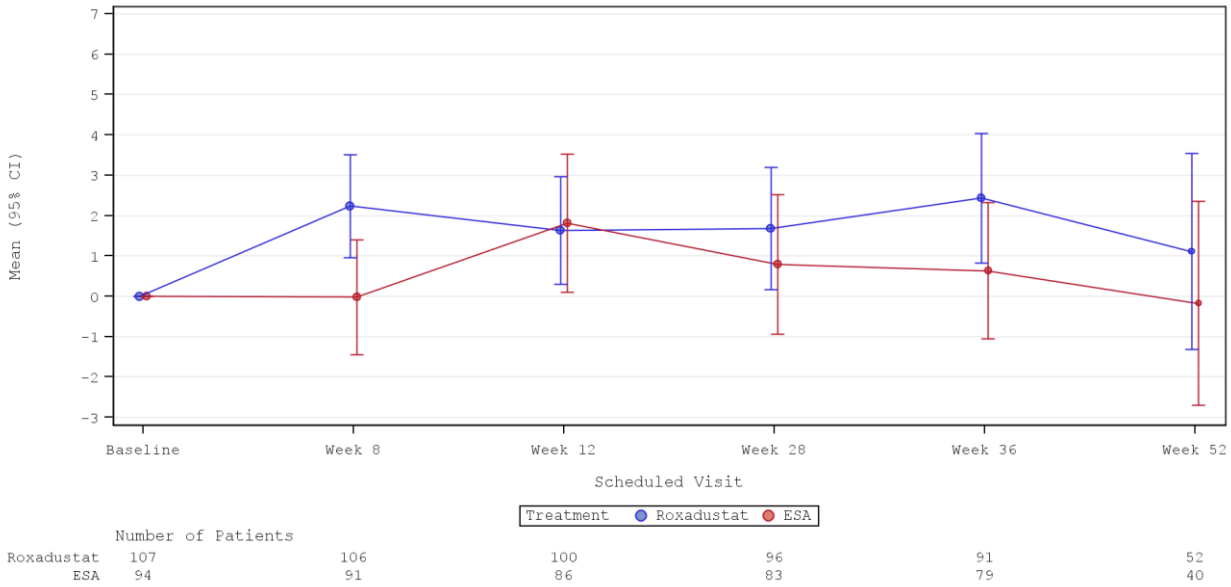


Abbildung Anhang 4G-1602: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-264: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Subgruppen	**Roxadustat**		**ESA**		**Roxadustat vs. ESA**	
	n/N[a] (%)	**Delta LS-Mean (SE)**	**n/N[a] (%)**	**Delta LS-Mean (SE)**	**LS-MD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g[b] [95%-KI]**
Altersgruppe						
≤ 64 J.	223/223 (100,0)	-1,17 (0,36)	233/233 (100,0)	0,16 (0,35)	-1,33 [-2,30; -0,35] p = 0,008	-0,21 [-0,39; -0,02]
65 – 74 J.	69/69 (100,0)	0,14 (0,65)	69/69 (100,0)	-0,64 (0,64)	0,78 [-1,01; 2,56] p = 0,392	0,13 [-0,21; 0,46]
≥ 75 J.	34/34 (100,0)	-1,13 (0,93)	47/47 (100,0)	-2,58 (0,79)	1,45 [-0,93; 3,83] p = 0,233	0,22 [-0,22; 0,66]
						Interaktionstest: p = 0,027

a: Anzahl Patienten mit Daten (n) pro Anzahl Patienten im Analyseset (N).
b: Auf die Hedges' g-Statistik wurde eine Bias-Korrektur angewendet.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der HRQoL-Population des entsprechenden Endpunktes.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

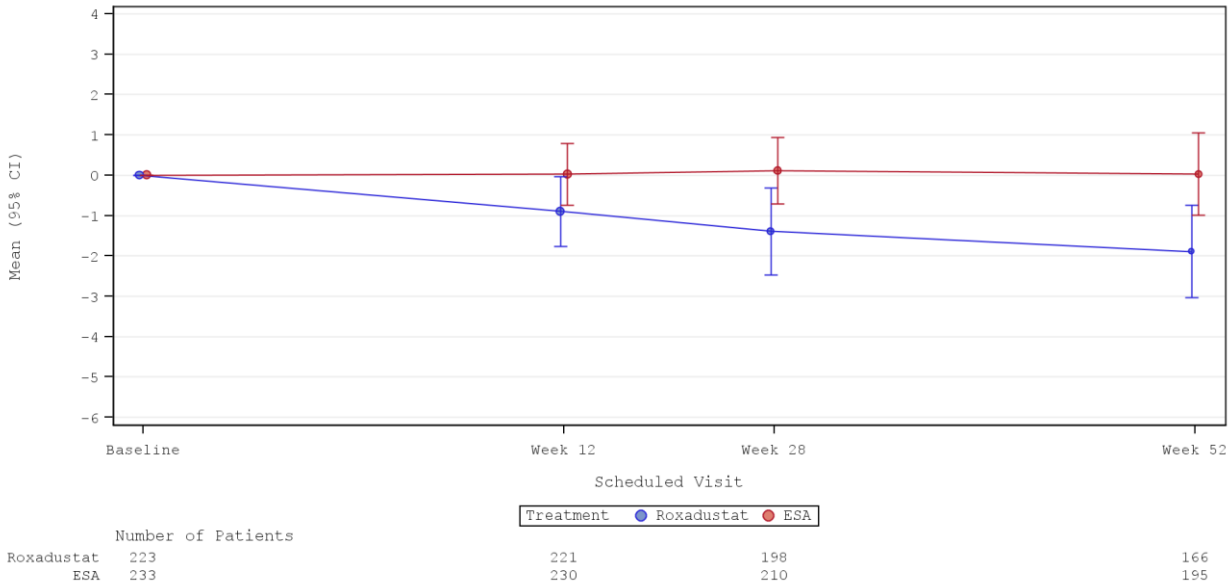


Abbildung Anhang 4G-1603: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

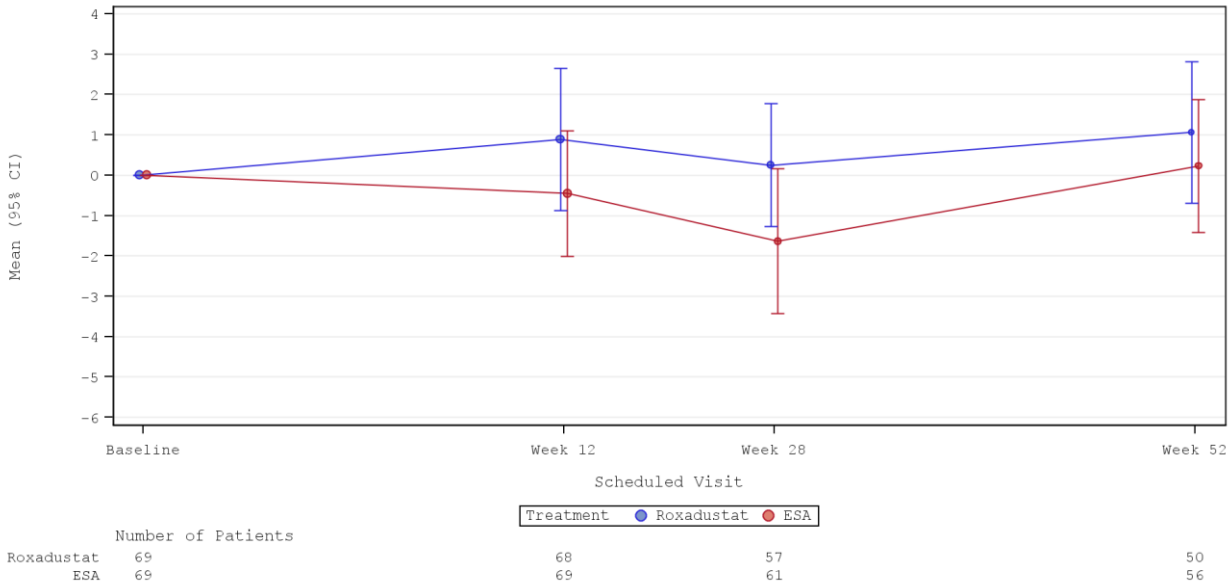


Abbildung Anhang 4G-1604: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

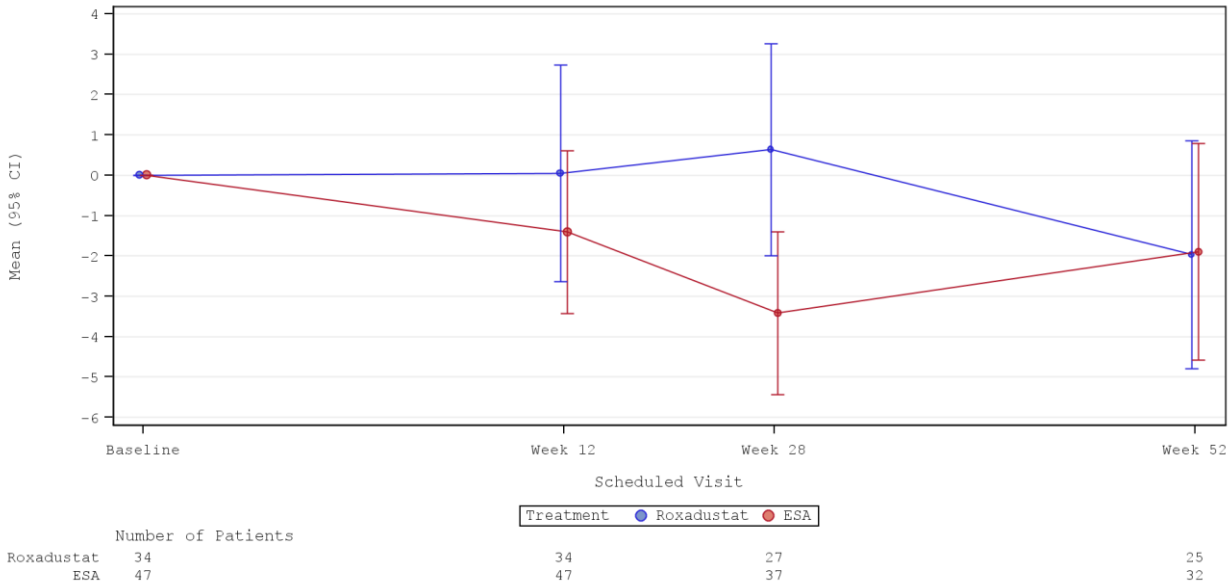


Abbildung Anhang 4G-1605: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Veränderung des SF-36 PCS zu Baseline über den Studienverlauf bis max Wo. 52 (MMRM)“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

4G.1.5.10.8 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „MACE/MACE+“

Tabelle Anhang 4G-265: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE“ (OT-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	305	37 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	307	31 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,83; 2,17] p = 0,224
US	127	12 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	123	19 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,32; 1,38] p = 0,274
Rest der Welt	90	8 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	87	16 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,18; 0,99] p = 0,046
							Interaktionstest: p = 0,040

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

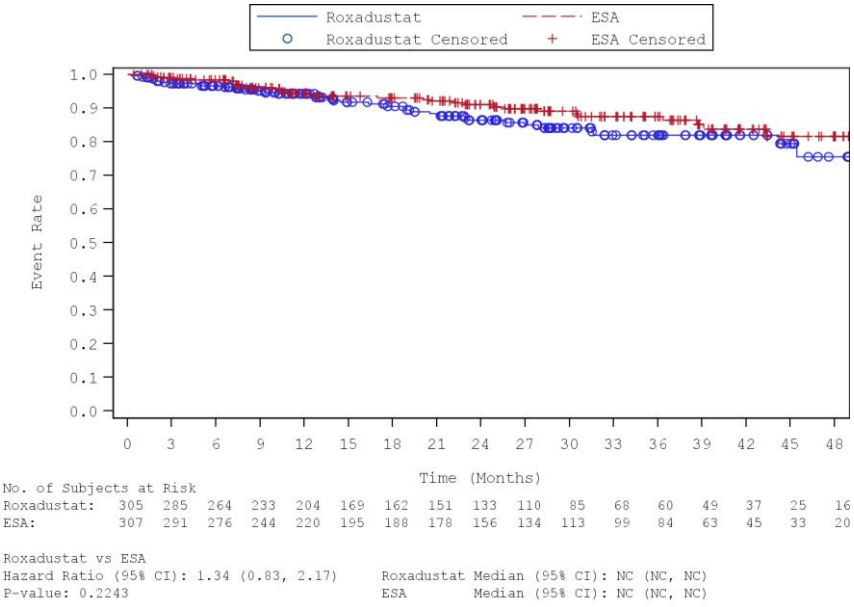


Abbildung Anhang 4G-1606: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

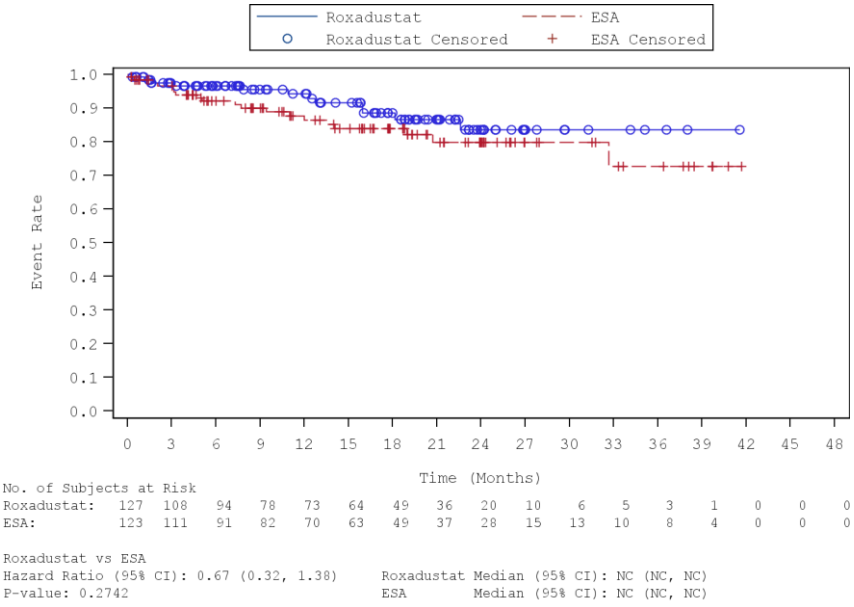


Abbildung Anhang 4G-1607: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

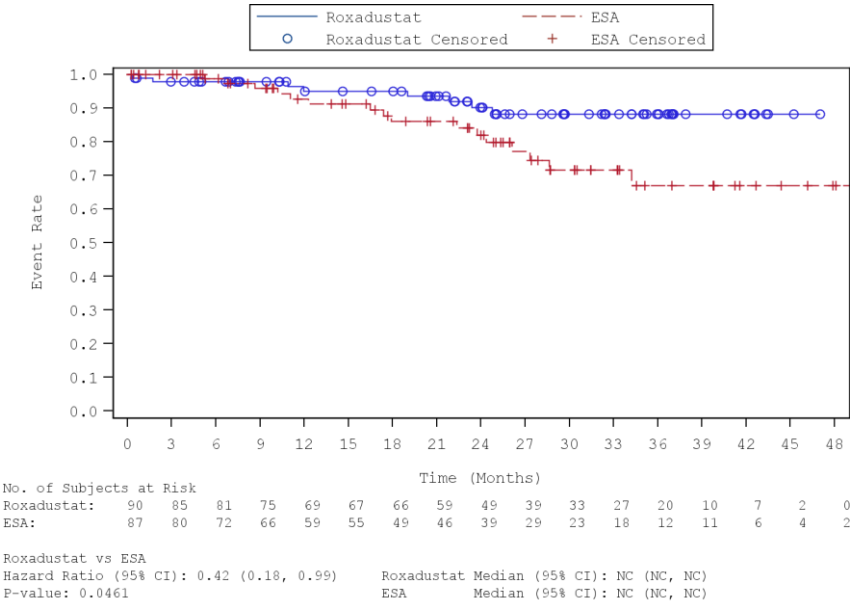


Abbildung Anhang 4G-1608: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-266: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE+“ (OT-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	305	38 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	307	35 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,77; 1,93] p = 0,400
US	127	15 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	123	30 (24,4)	38,7 [38,7; n. e.]	0,51 [0,28; 0,96] p = 0,036
Rest der Welt	90	9 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	87	19 (21,8)	n. e. [34,2; n. e.]	0,40 [0,18; 0,87] p = 0,022
							Interaktionstest: p = 0,017

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

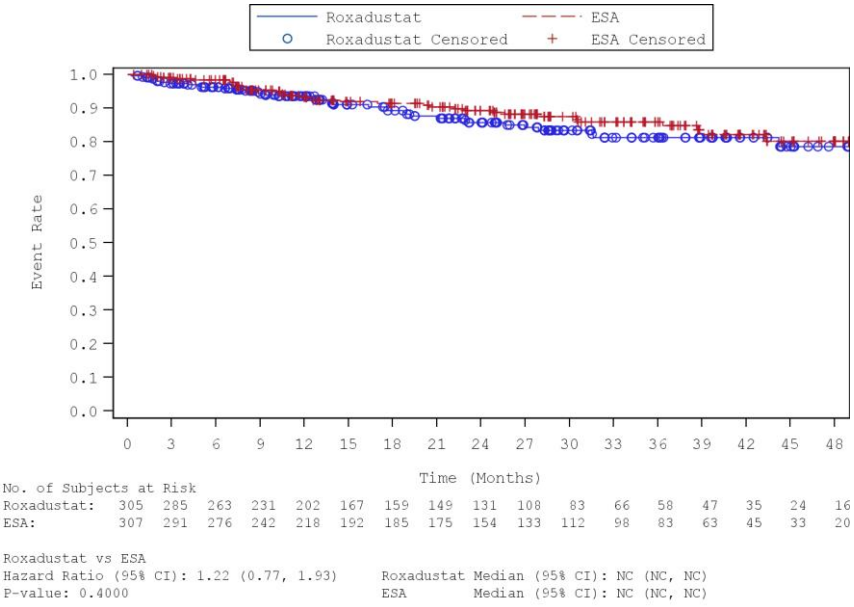


Abbildung Anhang 4G-1609: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

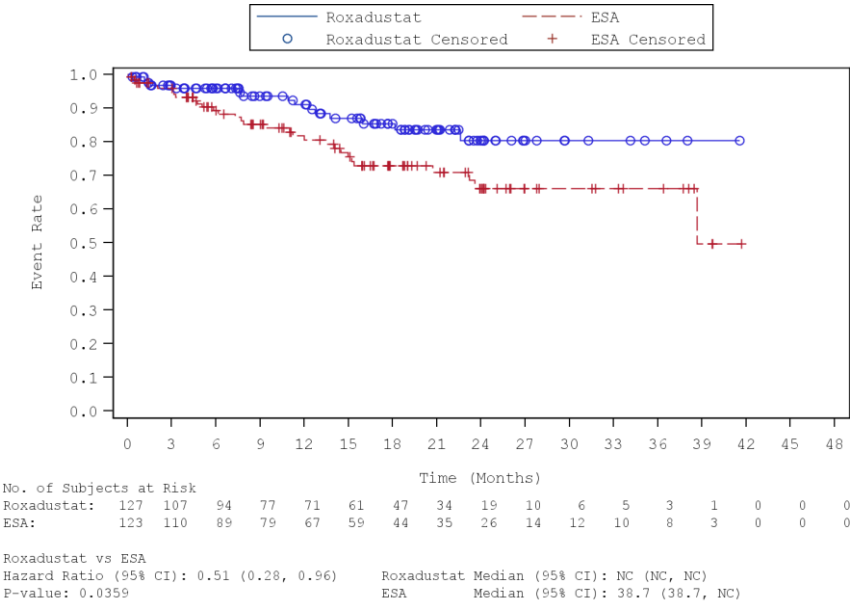


Abbildung Anhang 4G-1610: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

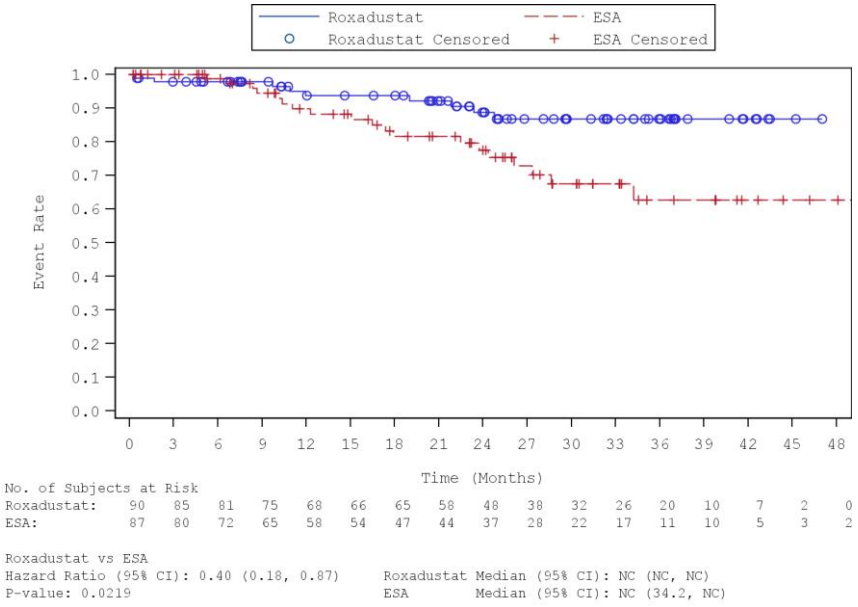


Abbildung Anhang 4G-1611: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (OT-7) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-267: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „MACE+“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	305	55 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	307	43 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,94; 2,09] p = 0,098
US	127	21 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	123	34 (27,6)	n. e. [38,7; n. e.]	0,62 [0,36; 1,07] p = 0,086
Rest der Welt	90	15 (16,7)	n. e. [42,8; n. e.]	87	24 (27,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,29; 1,04] p = 0,064
							Interaktionstest: p = 0,012

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

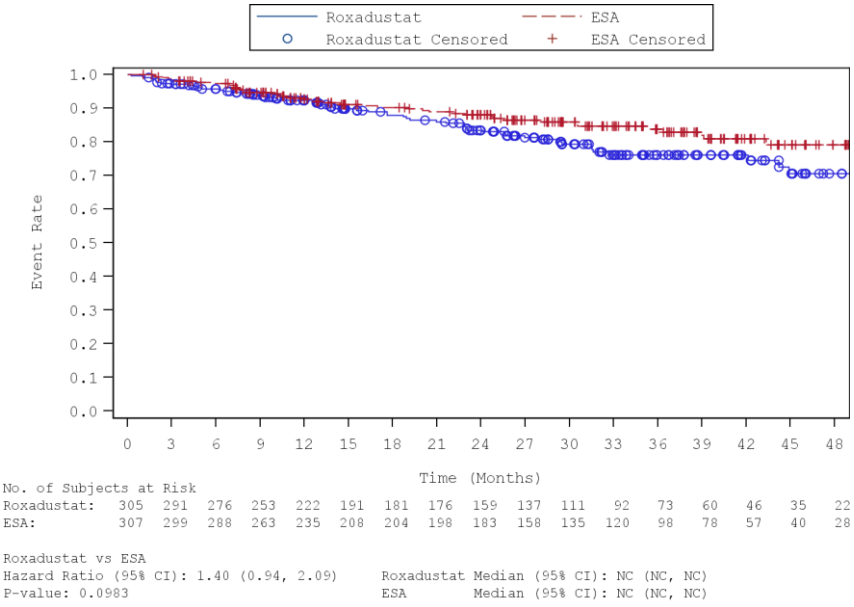


Abbildung Anhang 4G-1612: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

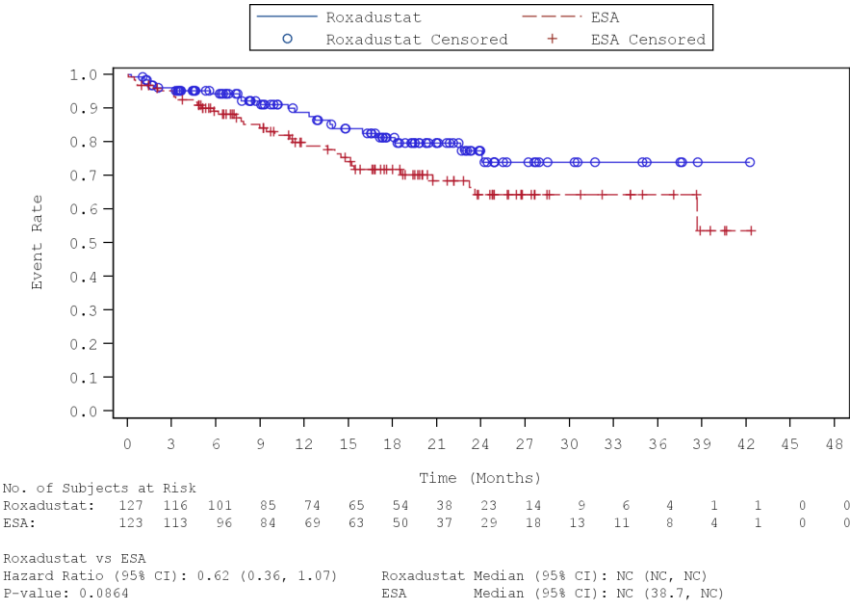


Abbildung Anhang 4G-1613: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

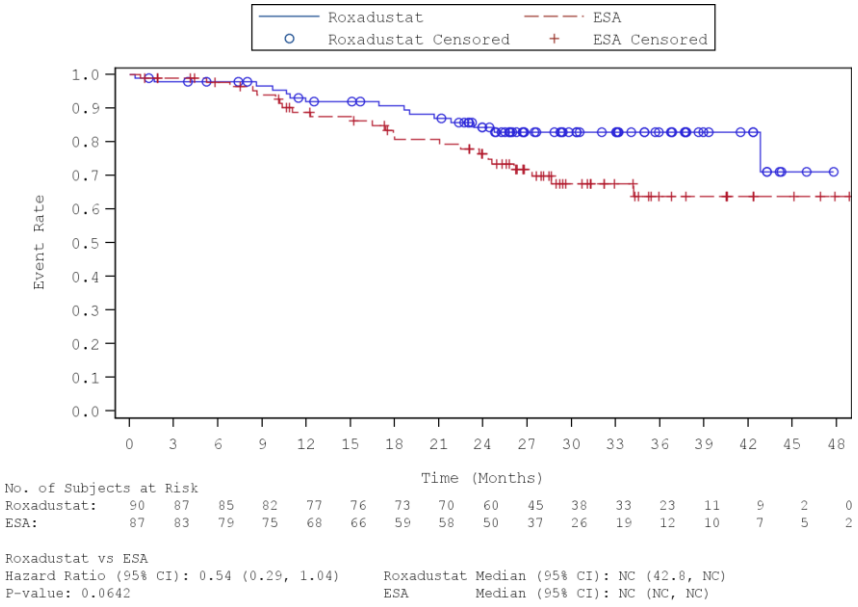


Abbildung Anhang 4G-1614: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis zum ersten MACE+“ (on-study) – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

4G.1.5.10.9 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UE“

Tabelle Anhang 4G-268: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	305	98 (32,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	307	74 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,09; 2,00] p = 0,011
US	127	63 (49,6)	15,8 [9,9; 23,6]	123	69 (56,1)	13,8 [7,9; 21,5]	0,93 [0,66; 1,31] p = 0,672
Rest der Welt	90	32 (35,6)	n. e. [42,7; n. e.]	87	38 (43,7)	30,1 [22,5; n. e.]	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,191
							Interaktionstest: p = 0,023

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

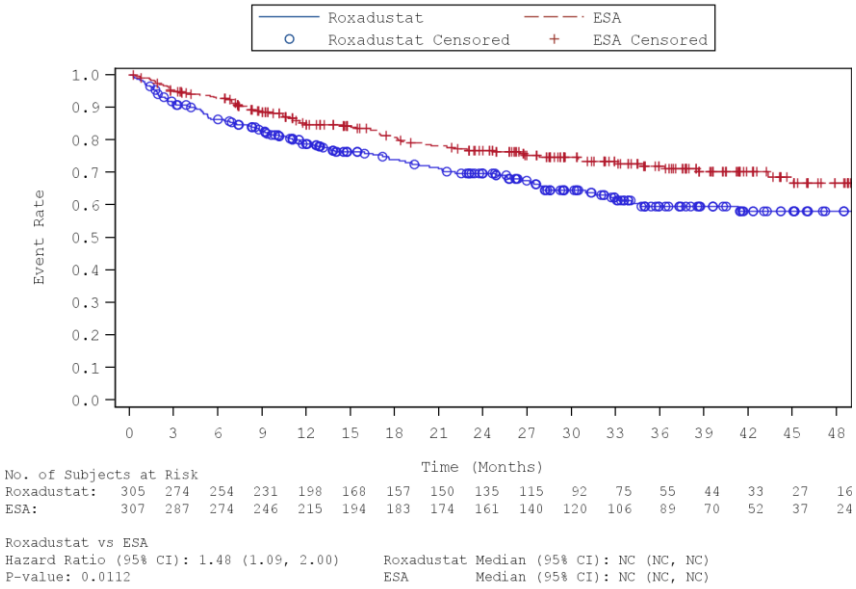


Abbildung Anhang 4G-1615: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

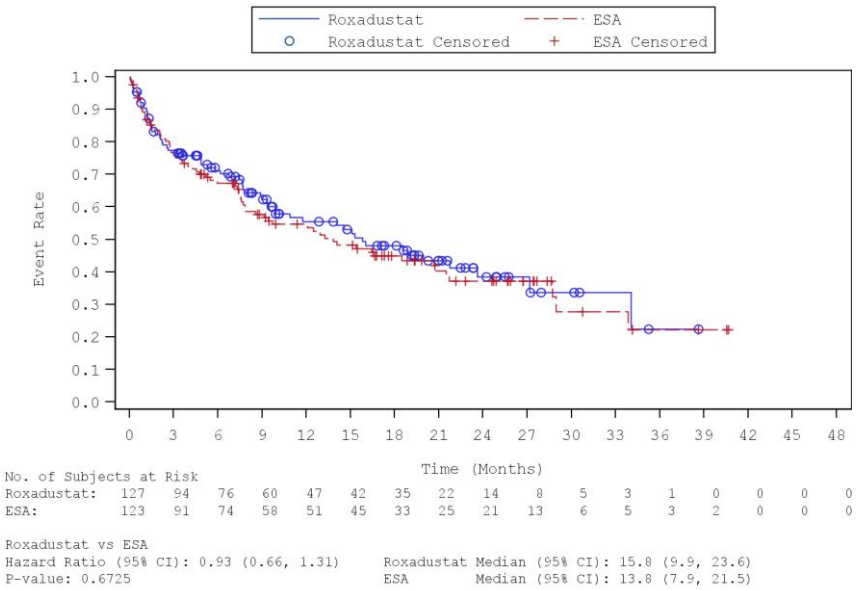


Abbildung Anhang 4G-1616: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

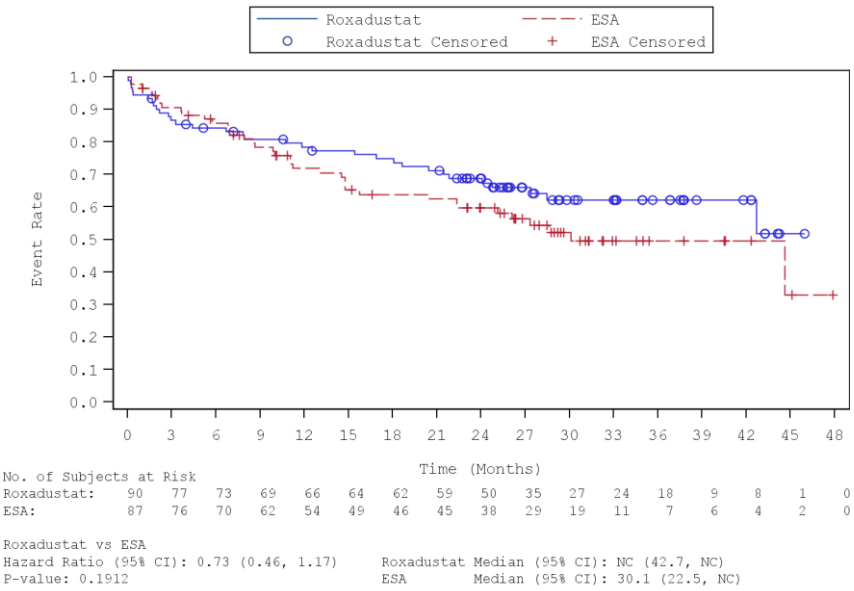


Abbildung Anhang 4G-1617: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis Schweres UE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-269: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	102 (70,3)	10,0 [7,2; 14,0]	129	96 (74,4)	10,4 [8,2; 13,4]	0,92 [0,69; 1,21] p = 0,538
Weiblich	178	110 (61,8)	13,9 [11,1; 17,5]	164	86 (52,4)	21,0 [15,1; n. e.]	1,45 [1,09; 1,92] p = 0,010
							Interaktionstest: p = 0,024

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

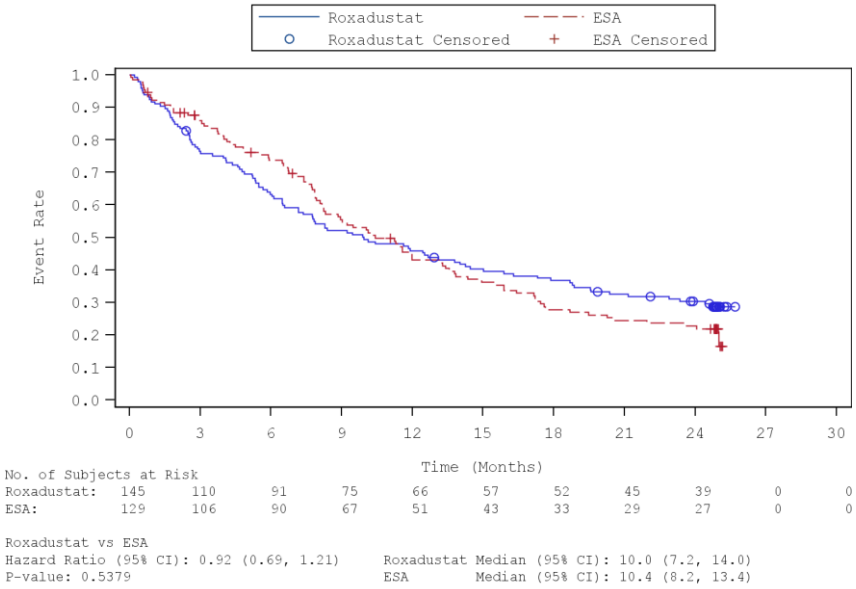


Abbildung Anhang 4G-1618: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

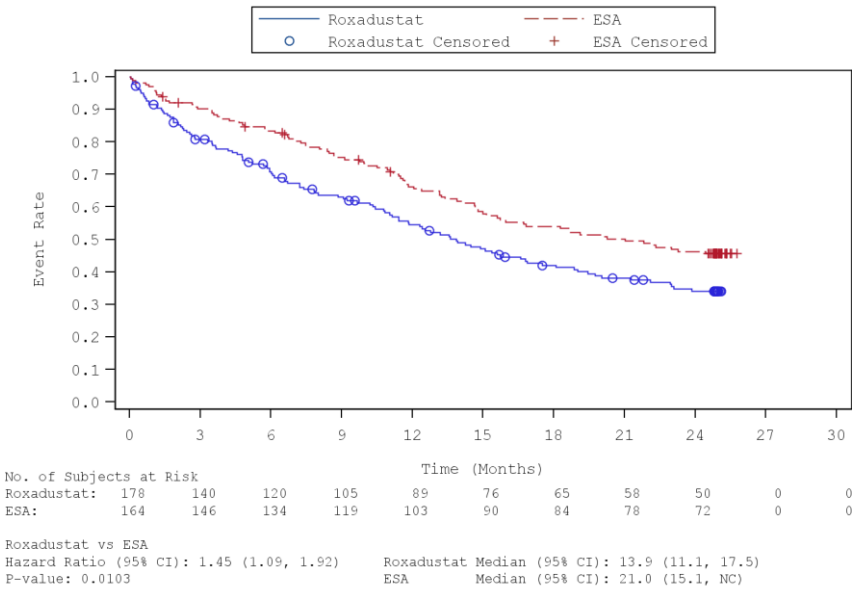


Abbildung Anhang 4G-1619: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-270: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	305	123 (40,3)	34,7 [27,8; n. e.]	307	90 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,21; 2,08] p < 0,001
US	127	68 (53,5)	12,3 [9,3; 19,9]	123	79 (64,2)	10,0 [7,4; 15,4]	0,86 [0,62; 1,19] p = 0,375
Rest der Welt	90	48 (53,3)	25,4 [15,4; n. e.]	87	50 (57,5)	16,1 [12,0; 27,5]	0,85 [0,57; 1,26] p = 0,412
							Interaktionstest: p = 0,005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

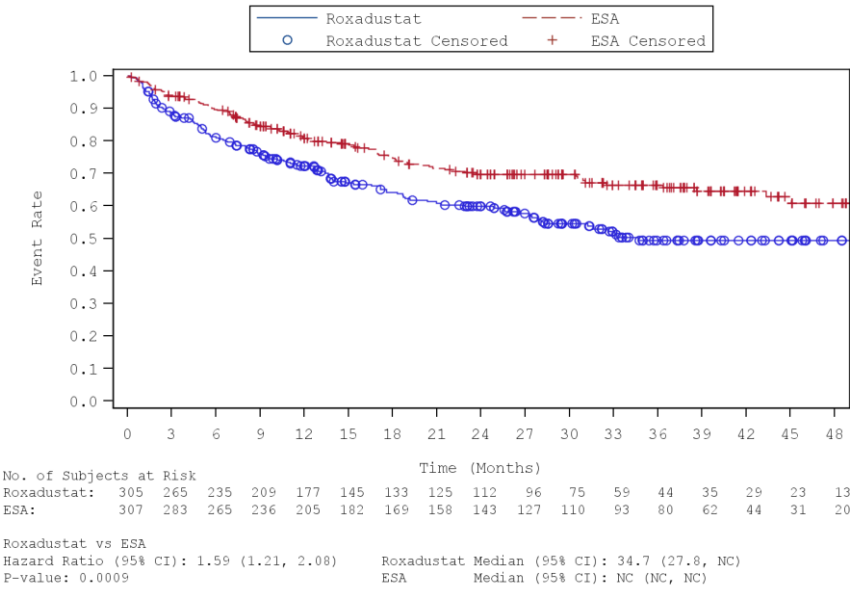


Abbildung Anhang 4G-1620: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

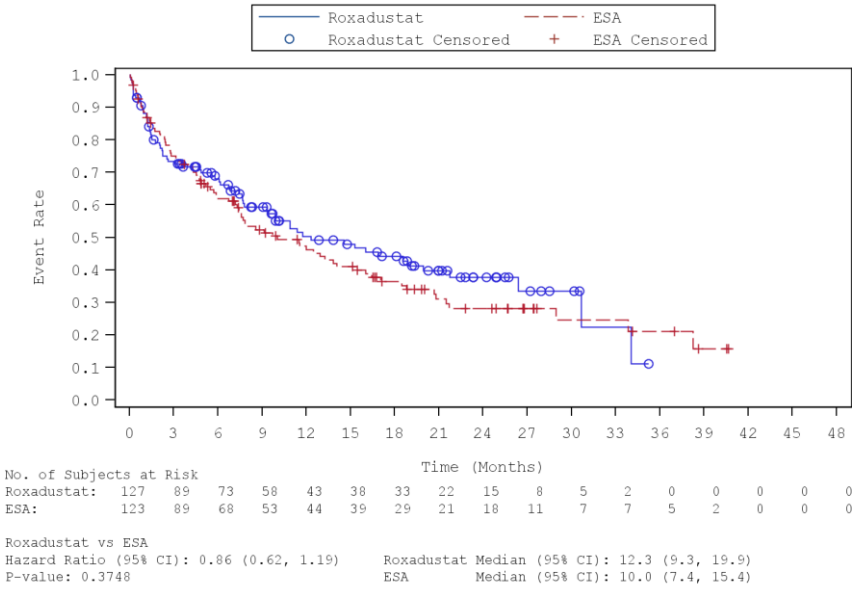


Abbildung Anhang 4G-1621: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

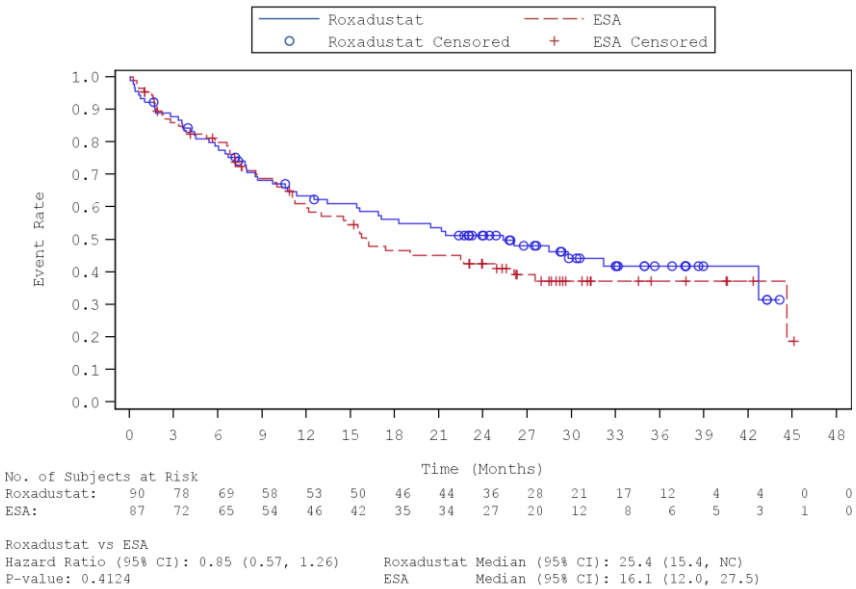


Abbildung Anhang 4G-1622: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis SUE“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-271: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	9 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	8 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,36; 2,43] p = 0,893
Weiblich	178	16 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	3 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,33 [1,55; 18,31] p = 0,008
							Interaktionstest: p = 0,029

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

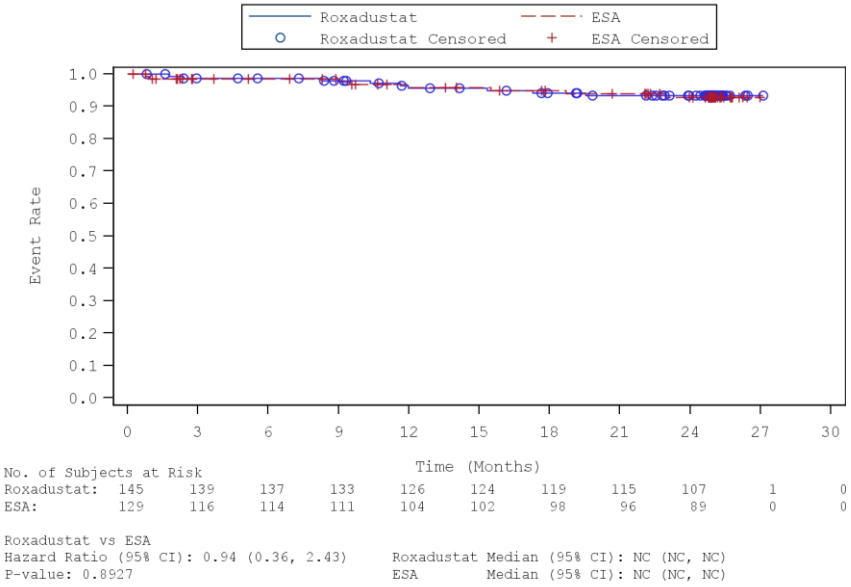


Abbildung Anhang 4G-1623: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

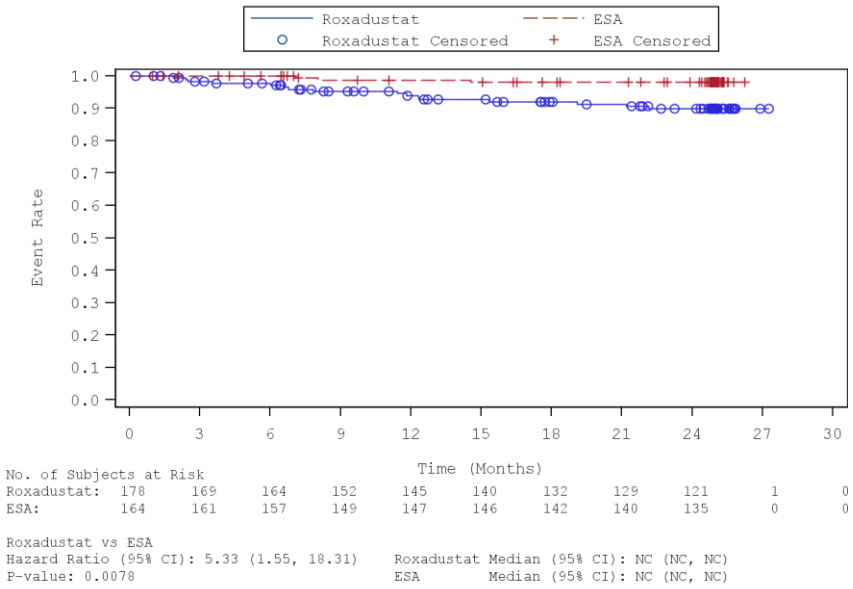


Abbildung Anhang 4G-1624: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-272: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	6 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	7 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,21; 1,87] p = 0,401
Weiblich	178	11 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,99 [1,11; 22,52] p = 0,036
							Interaktionstest: p = 0,029

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

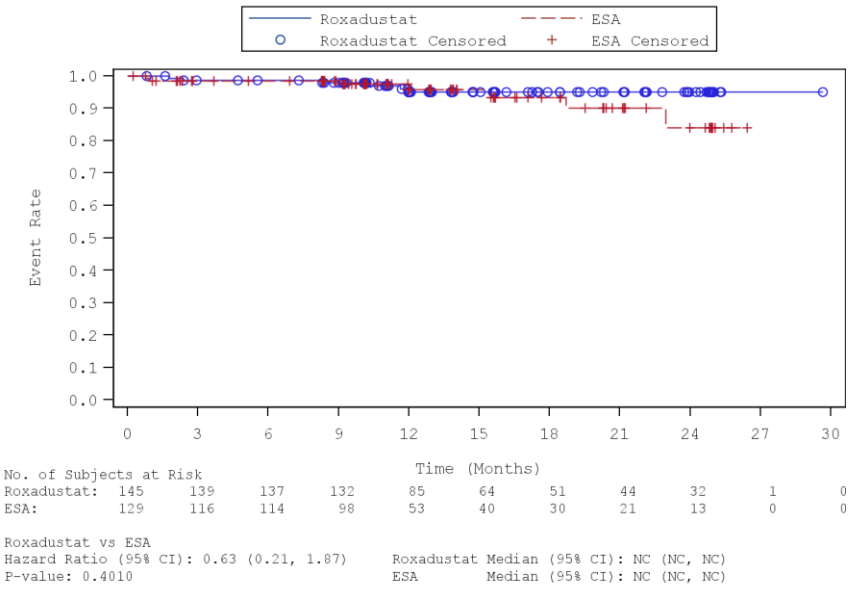


Abbildung Anhang 4G-1625: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

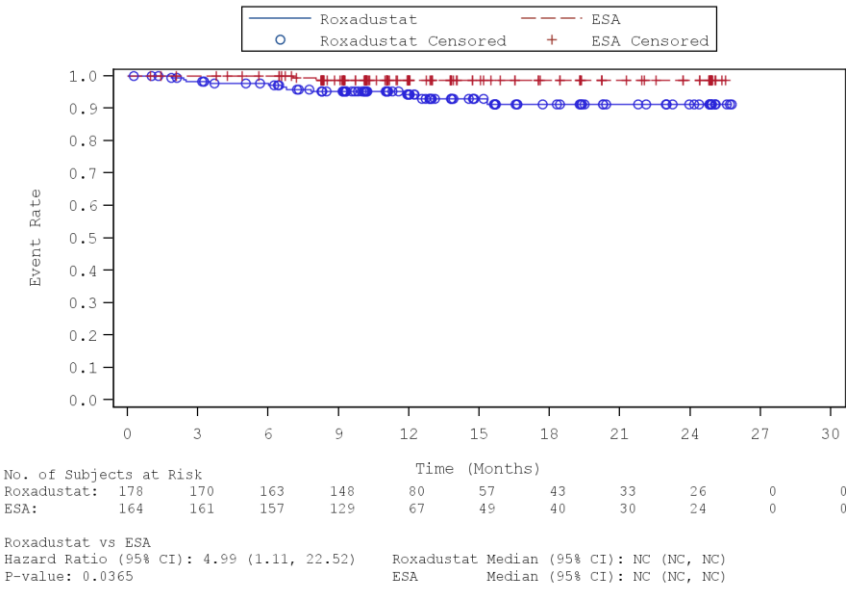


Abbildung Anhang 4G-1626: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-273: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE “ (OT-7, Ergänzende Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	9 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	6 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,45; 3,54] p = 0,661
Weiblich	178	16 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,05 [1,85; 35,03] p = 0,005
							Interaktionstest: p = 0,043

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR und p-Wert basieren auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

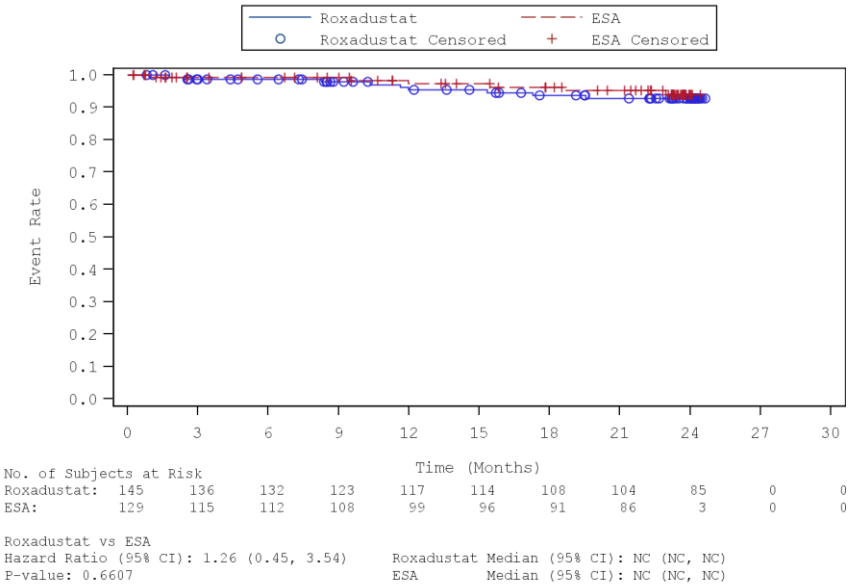


Abbildung Anhang 4G-1627: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

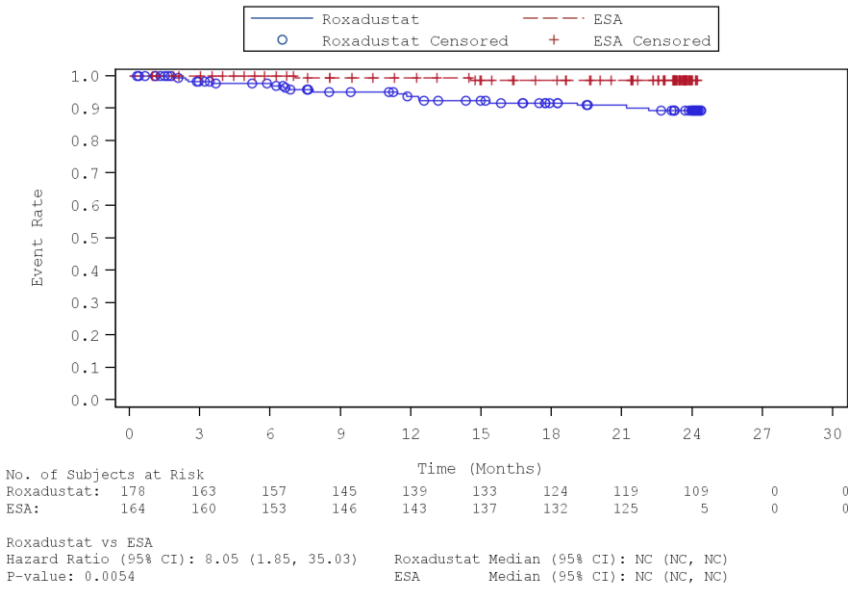


Abbildung Anhang 4G-1628: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-274: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	6 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	5 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,27; 2,95] p = 0,860
Weiblich	178	11 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,30 [1,33; 79,78] p = 0,026
							Interaktionstest: p = 0,043

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR und p-Wert basieren auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

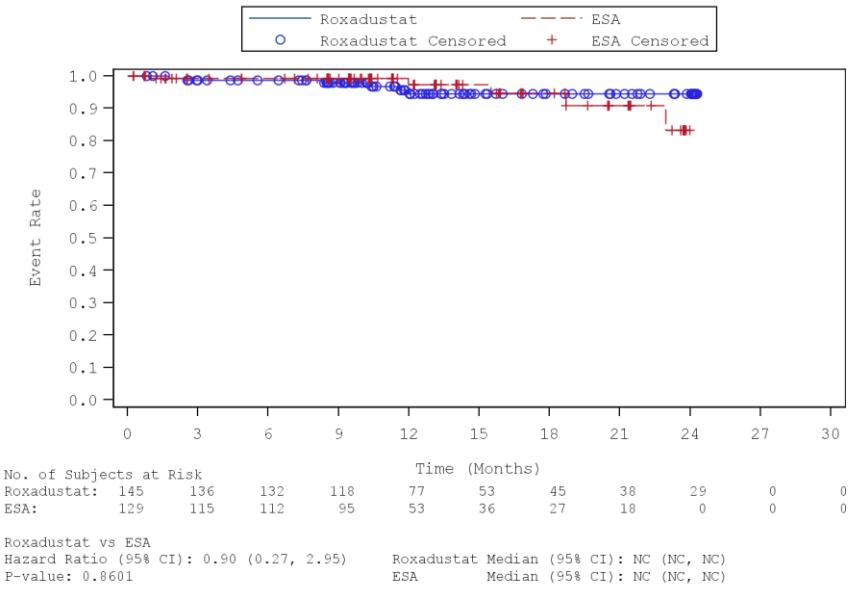


Abbildung Anhang 4G-1629: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

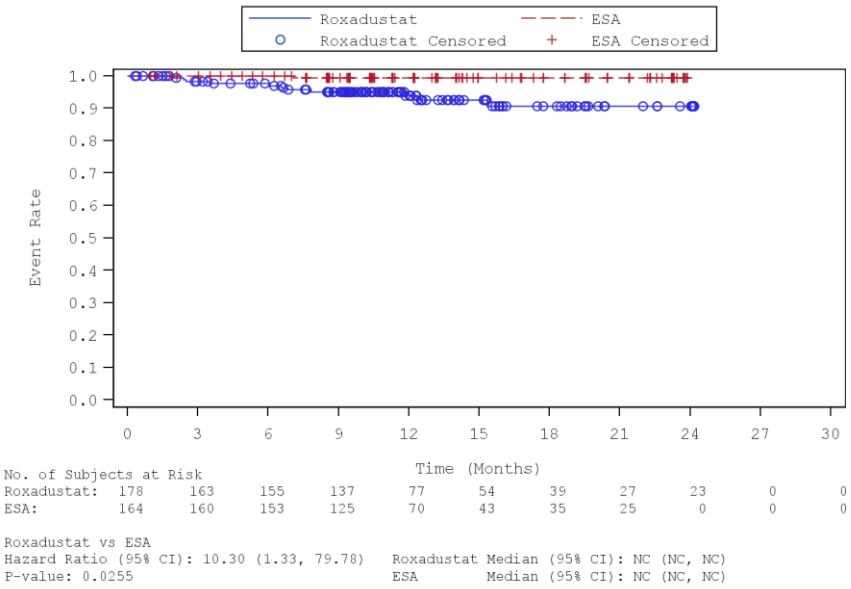


Abbildung Anhang 4G-1630: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE“ (OT-7, Ergänzende Analysen) – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) – Interimsanalyse

4G.1.5.10.9.1 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UE (SOC/PT ≥ 10 % in min. einem Studienarm und zusätzlich ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-275: Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe“ zu „UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Altersgruppe							
≤ 64 J.	796	10 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	782	32 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,15; 0,62] p = 0,001
65 – 74 J.	174	20 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	177	13 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,85; 3,44] p = 0,132
≥ 75 J.	78	2 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	94	16 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,15 [0,03; 0,64] p = 0,011
							Interaktionstest: p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

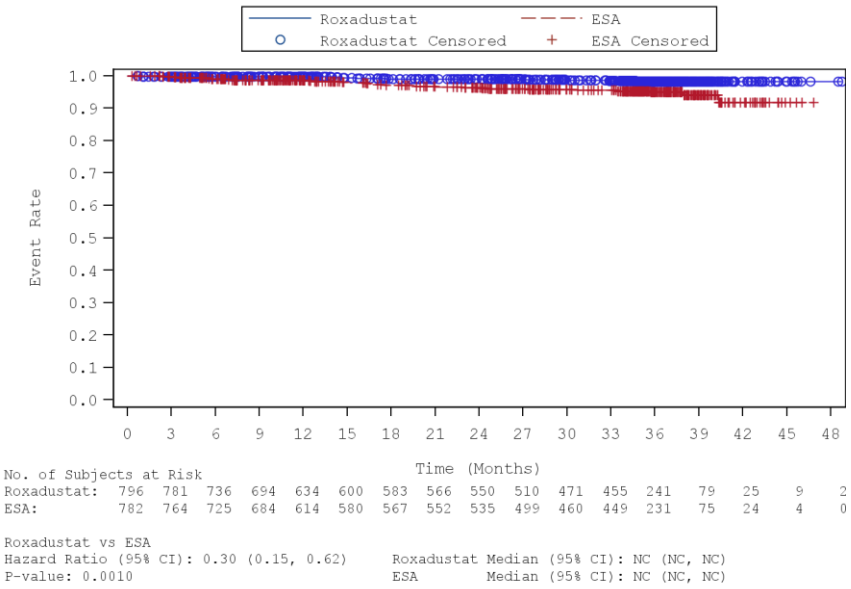


Abbildung Anhang 4G-1631: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≤ 64 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

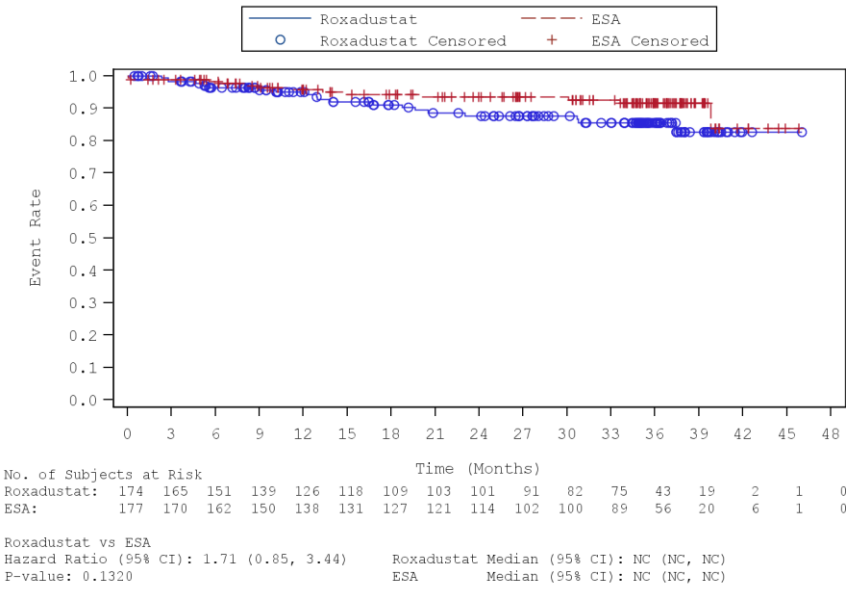


Abbildung Anhang 4G-1632: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – 65 – 74 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

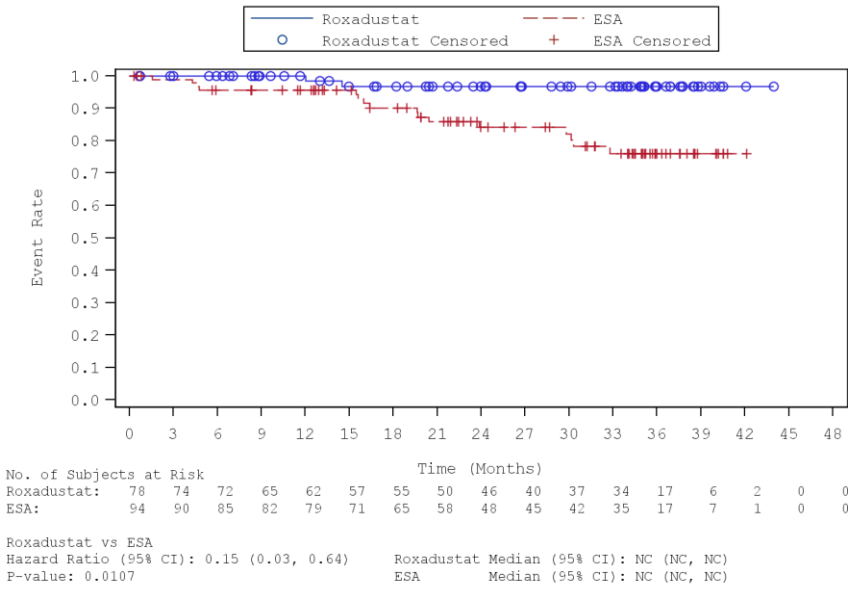


Abbildung Anhang 4G-1633: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Altersgruppe – ≥ 75 J.“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Vorhofflimmern“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Tabelle Anhang 4G-276: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	309	36 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	306	16 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,31; 4,25] p = 0,004
Weiblich	213	18 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	211	19 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,51; 1,84] p = 0,916
							Interaktionstest: p = 0,045

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

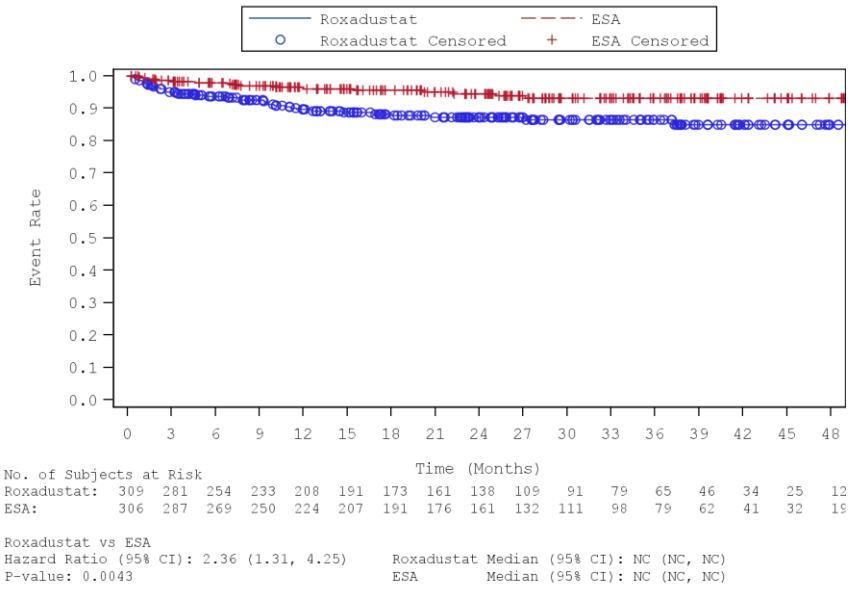


Abbildung Anhang 4G-1634: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

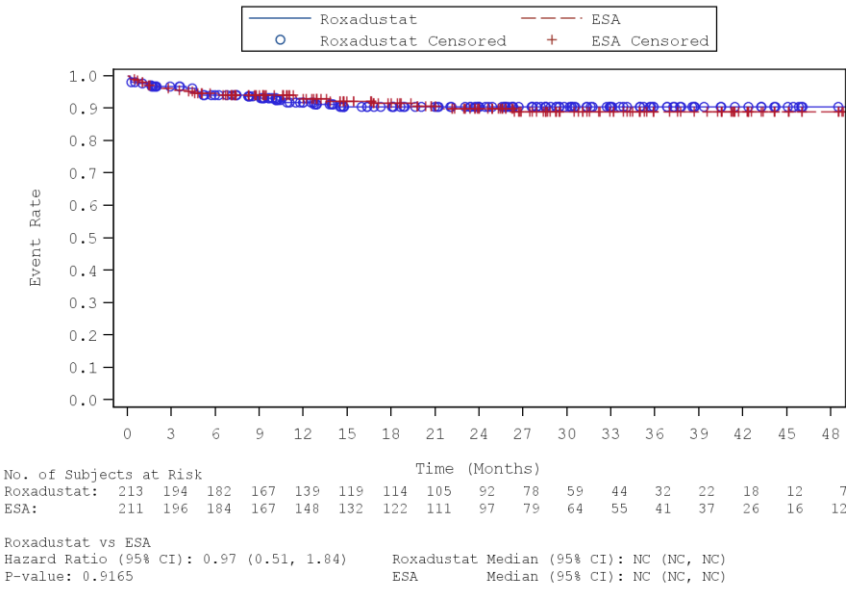


Abbildung Anhang 4G-1635: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Gefäßerkrankungen – Hypotonie“ – Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Tabelle Anhang 4G-277: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	624	13 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	624	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,25 [1,73; 101,30] p = 0,013
Weiblich	424	4 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	429	4 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,26; 4,18] p = 0,950
							Interaktionstest: p = 0,043

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

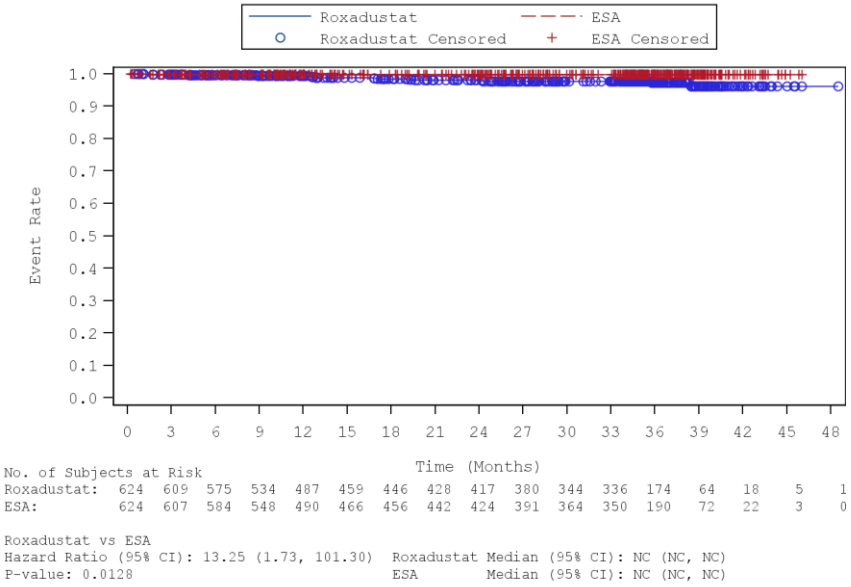


Abbildung Anhang 4G-1636: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

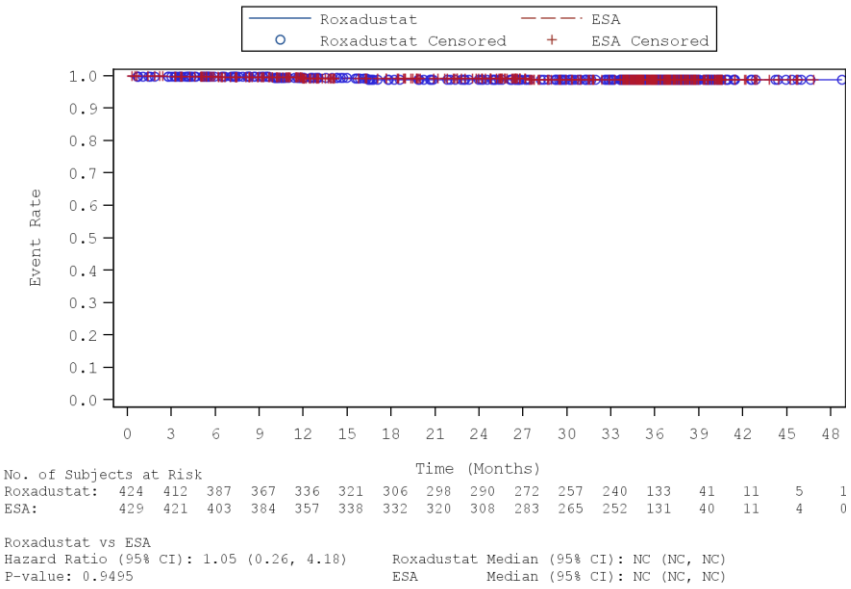


Abbildung Anhang 4G-1637: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Tabelle Anhang 4G-278: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]							
Gruppe 1	600	33 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	619	10 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,52 [1,73; 7,14] p < 0,001
Gruppe 2	448	9 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	434	11 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,34; 1,95] p = 0,638
							Interaktionstest: p = 0,011

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

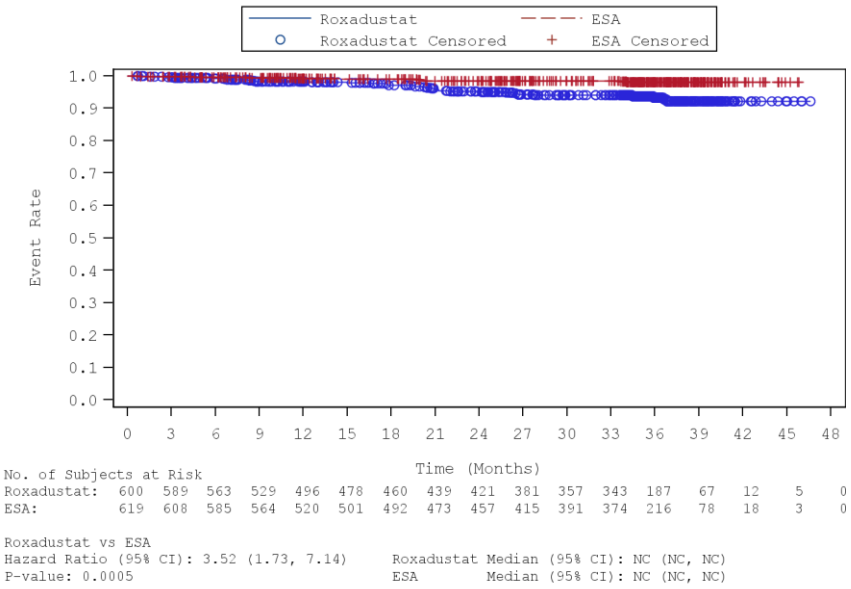


Abbildung Anhang 4G-1638: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

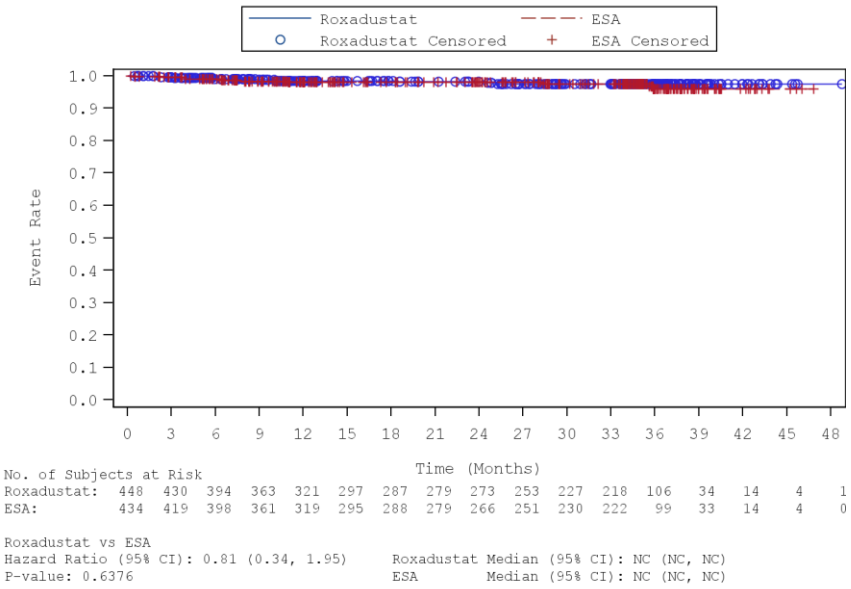


Abbildung Anhang 4G-1639: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hypoglykämie“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Tabelle Anhang 4G-279: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FGCL-4592-806

Studie FGCL-4592-806 Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	126	32 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	58	2 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,24 [1,73; 30,36] p = 0,007
Weiblich	78	25 (32,1)	n. e. [11,7; n. e.]	42	10 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,64; 2,83] p = 0,432
							Interaktionstest: p = 0,040

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

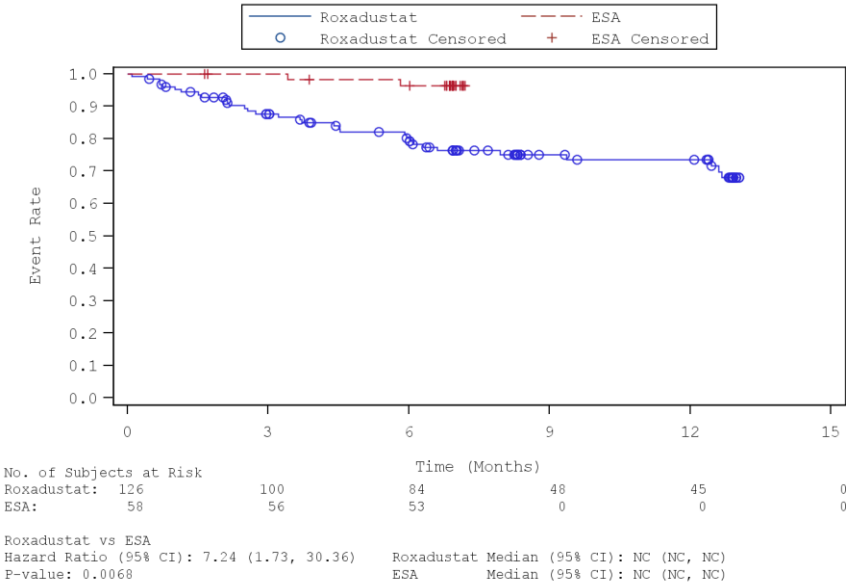


Abbildung Anhang 4G-1640: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ – Studie FGCL-4592-806

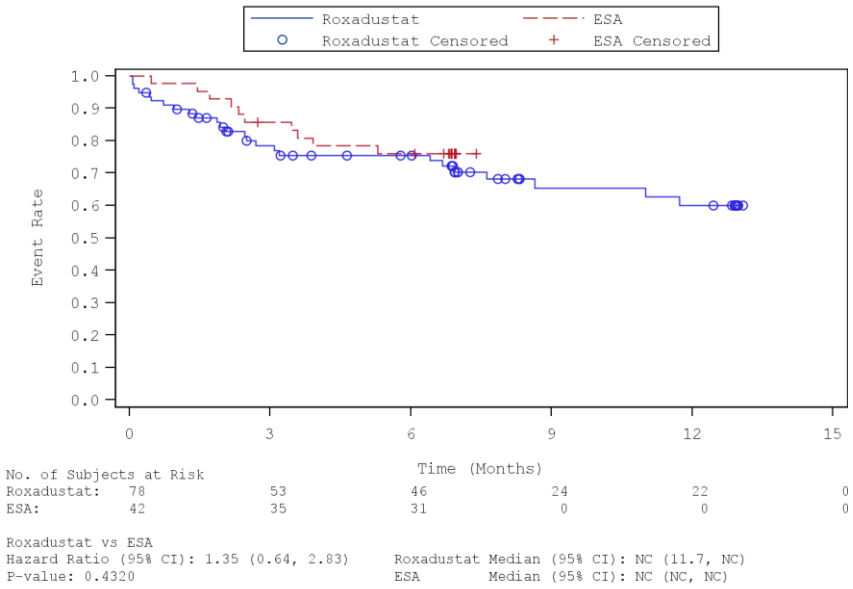


Abbildung Anhang 4G-1641: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis zum UE (SOC/PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege“ – Studie FGCL-4592-806

4G.1.5.10.9.2 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „UESI“

Tabelle Anhang 4G-280: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]							
Gruppe 1	247	10 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	259	6 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,72; 5,49] p = 0,182
Gruppe 2	123	4 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	111	11 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,12; 1,18] p = 0,093
							Interaktionstest: p = 0,032

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Studie SIERRAS (FGCL-4592-064) Subgruppen	Roxadustat			ESA			Roxadustat vs. ESA
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

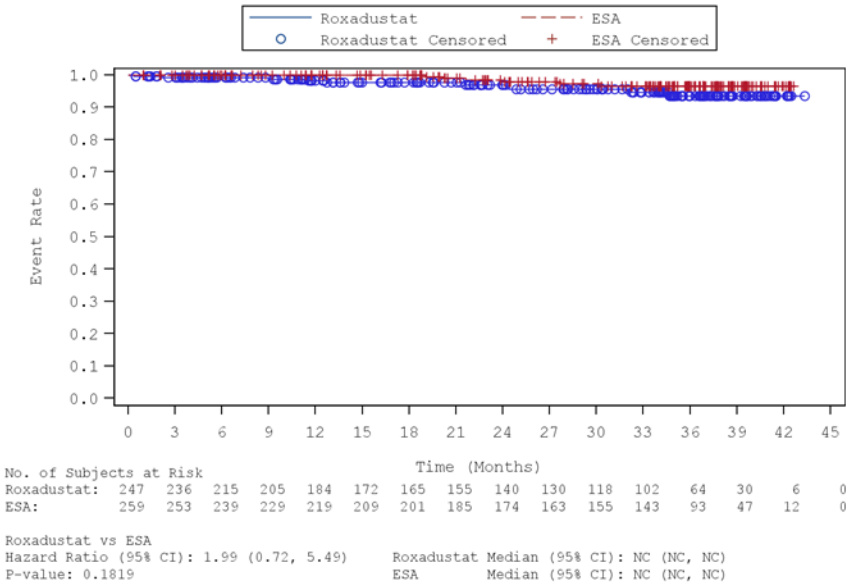


Abbildung Anhang 4G-1642: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

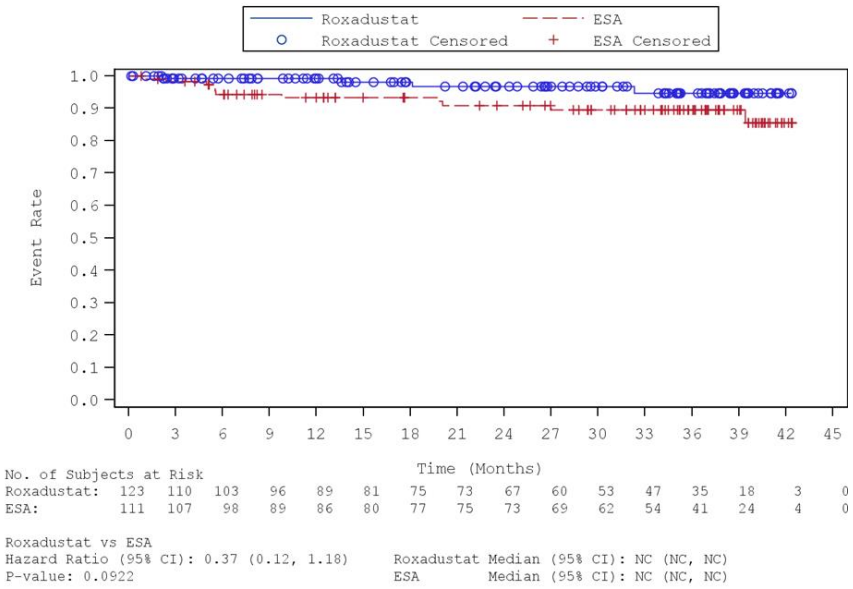


Abbildung Anhang 4G-1643: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „UESI – Behandlungsbezogene Lebererkrankungen - nur schwere Ereignisse“ – Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Tabelle Anhang 4G-281: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	5 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	9 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,15; 1,37] p = 0,163
Weiblich	178	10 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	4 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,52 [0,79; 8,02] p = 0,119
							Interaktionstest: p = 0,036

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

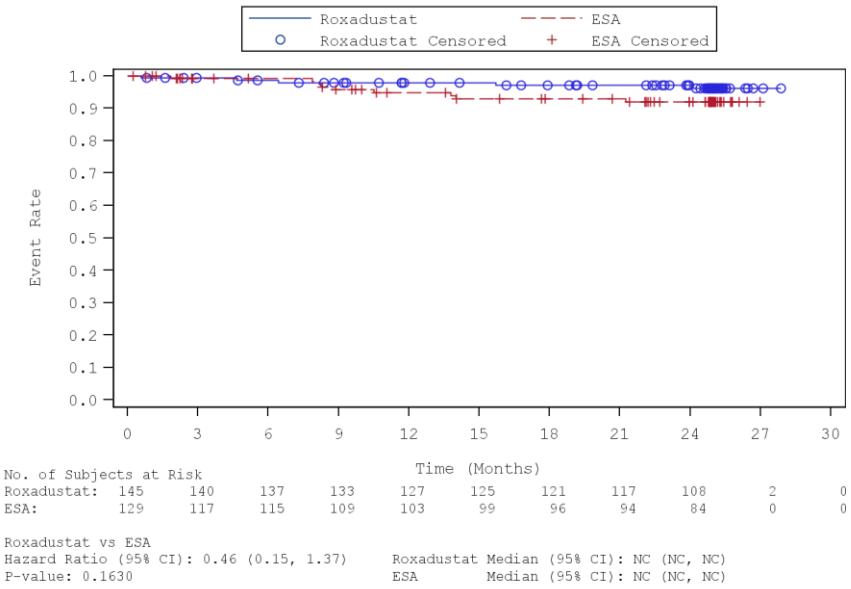


Abbildung Anhang 4G-1644: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

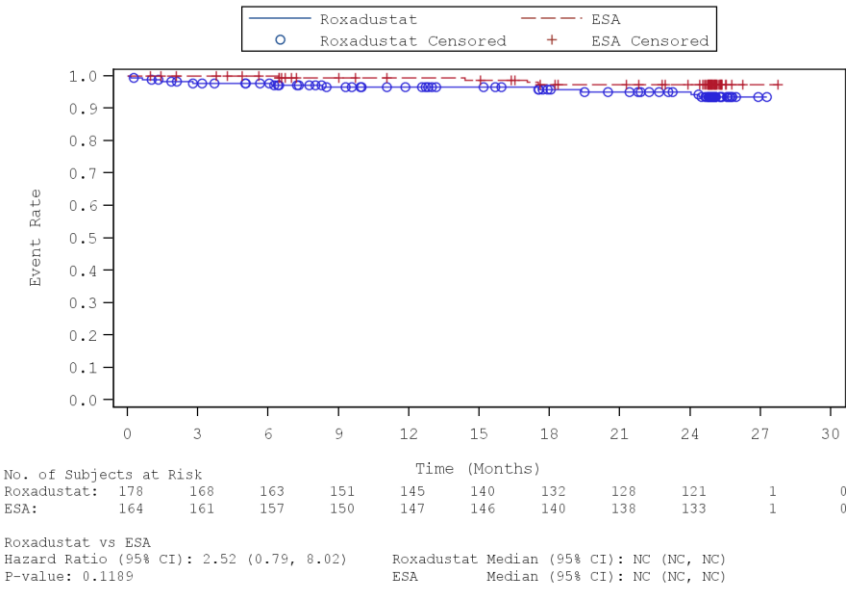


Abbildung Anhang 4G-1645: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Tabelle Anhang 4G-282: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	145	3 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	129	7 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,08; 1,26] p = 0,103
Weiblich	178	8 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	164	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,78 [0,80; 17,81] p = 0,092
							Interaktionstest: p = 0,019

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

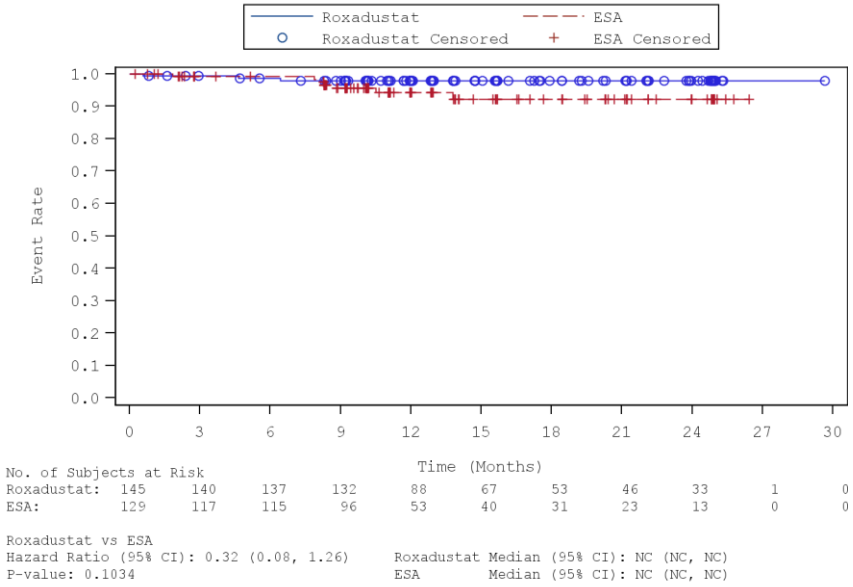


Abbildung Anhang 4G-1646: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

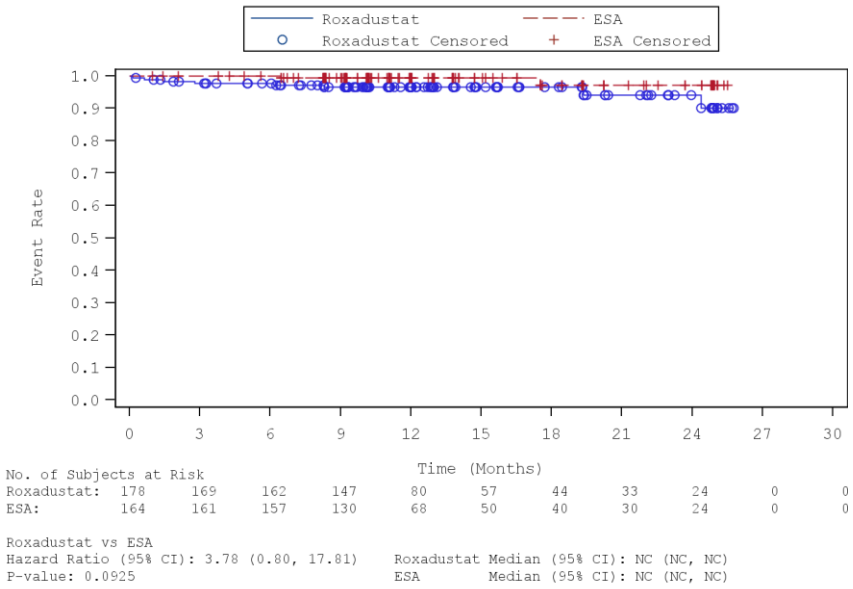


Abbildung Anhang 4G-1647: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ – Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) - Interimsanalyse

Tabelle Anhang 4G-283: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „UESI – Bösartige Tumore“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	624	29 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	624	13 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [1,19; 4,39] p = 0,013
Weiblich	424	5 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	429	10 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,18; 1,53] p = 0,236
							Interaktionstest: p = 0,021

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

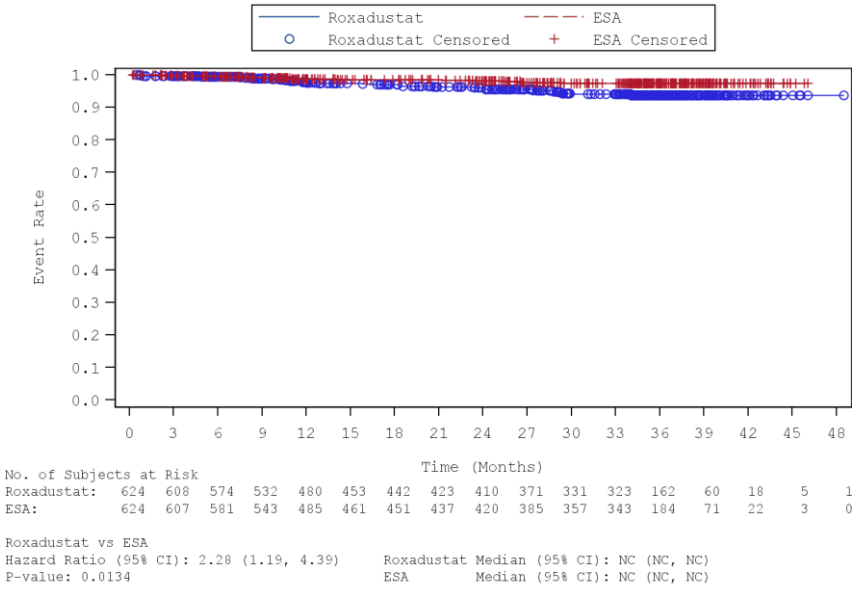


Abbildung Anhang 4G-1648: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis UESI –Bösartige Tumore“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

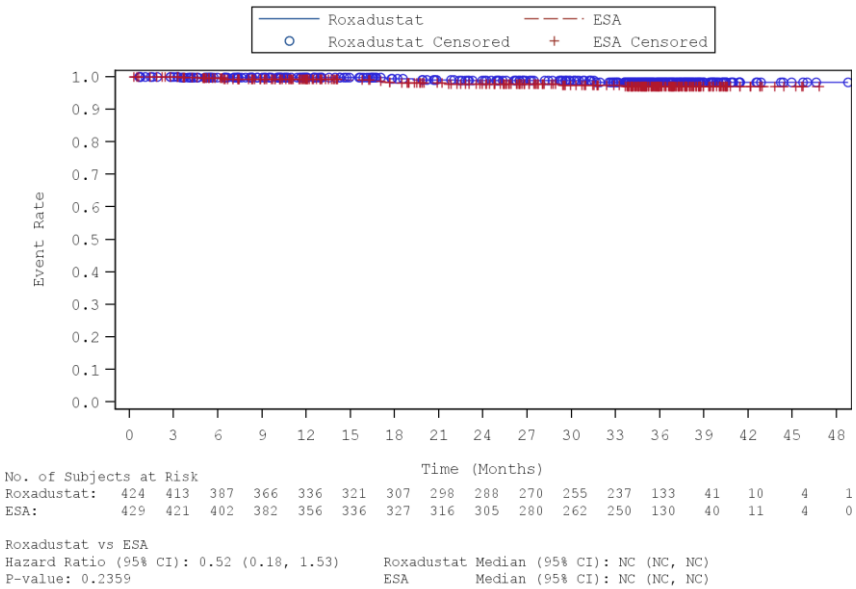


Abbildung Anhang 4G-1649: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis UESI –Bösartige Tumore“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

4G.1.5.10.9.3 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „Schweres UE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-284: Subgruppenanalyse nach „Region“ zu „Schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002)	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
Subgruppen	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Region							
Europa	345	12 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	343	13 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,42; 2,02] p = 0,843
US	383	15 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	389	5 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,15 [1,15; 8,68] p = 0,026
Rest der Welt	320	13 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	321	3 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,51 [1,28; 15,81] p = 0,019
							Interaktionstest: p = 0,050

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

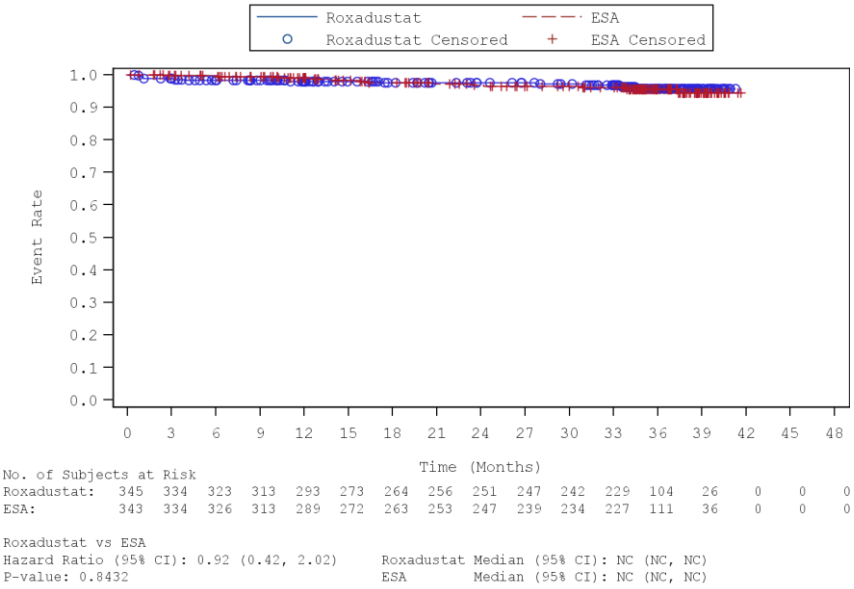


Abbildung Anhang 4G-1650: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Europa“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

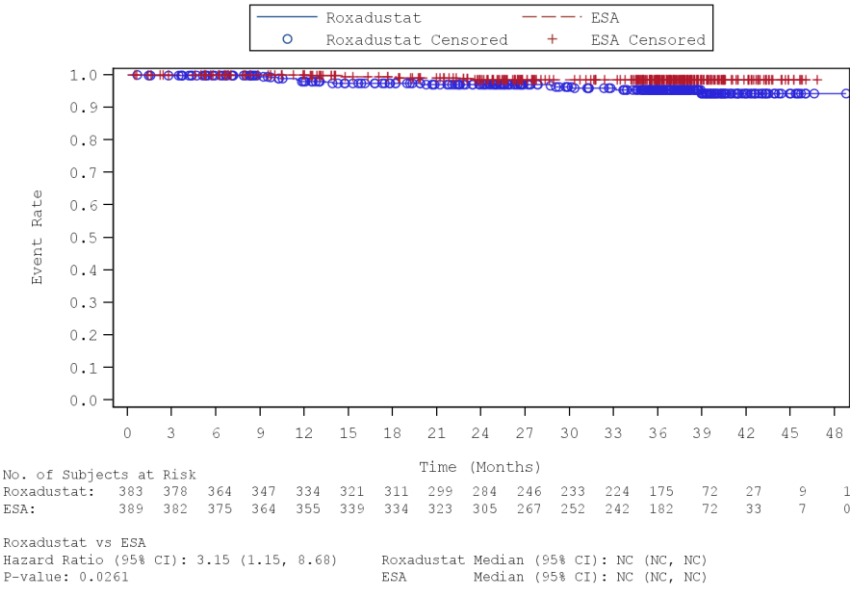


Abbildung Anhang 4G-1651: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – US“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

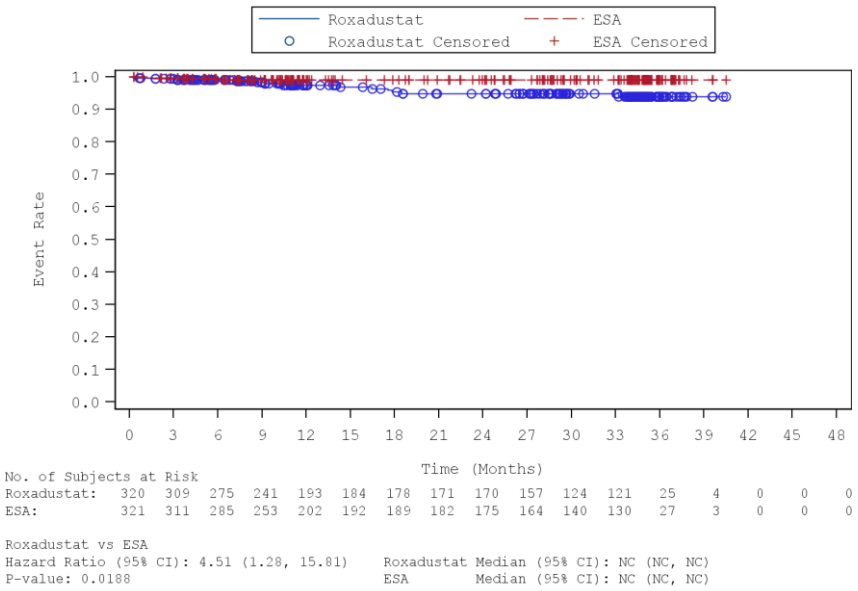


Abbildung Anhang 4G-1652: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region – Rest der Welt“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Tabelle Anhang 4G-285: Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline“ zu „Schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Hb-Kategorie zu Baseline[c]							
Gruppe 1	600	22 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	619	5 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,63 [1,75; 12,22] p = 0,002
Gruppe 2	448	18 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	434	16 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,57; 2,20] p = 0,735
							Interaktionstest: p = 0,019

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.
c: Gruppe 1, wenn Hb-Wert zu Baseline bei ≥ 10 g/dl lag und Gruppe 2, wenn dieser < 10 g/dl betrug.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

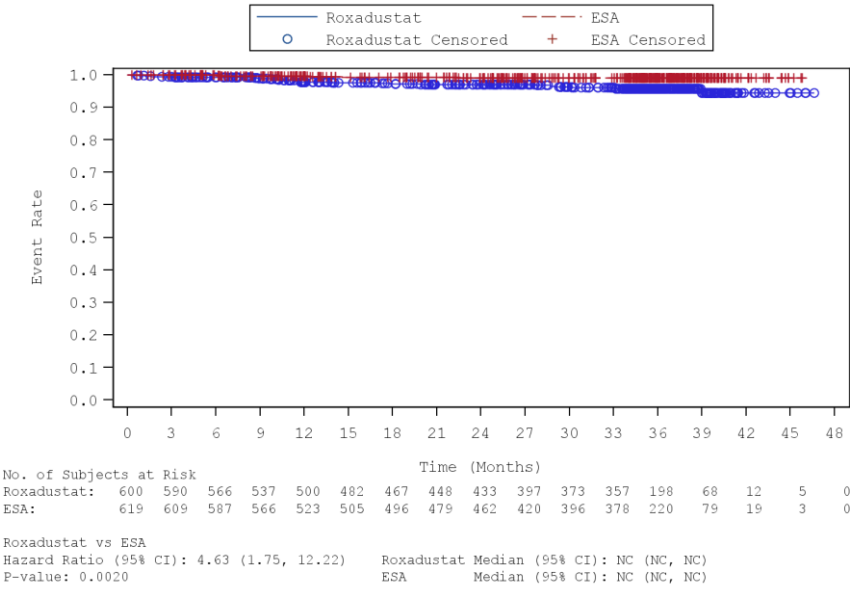


Abbildung Anhang 4G-1653: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 1“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

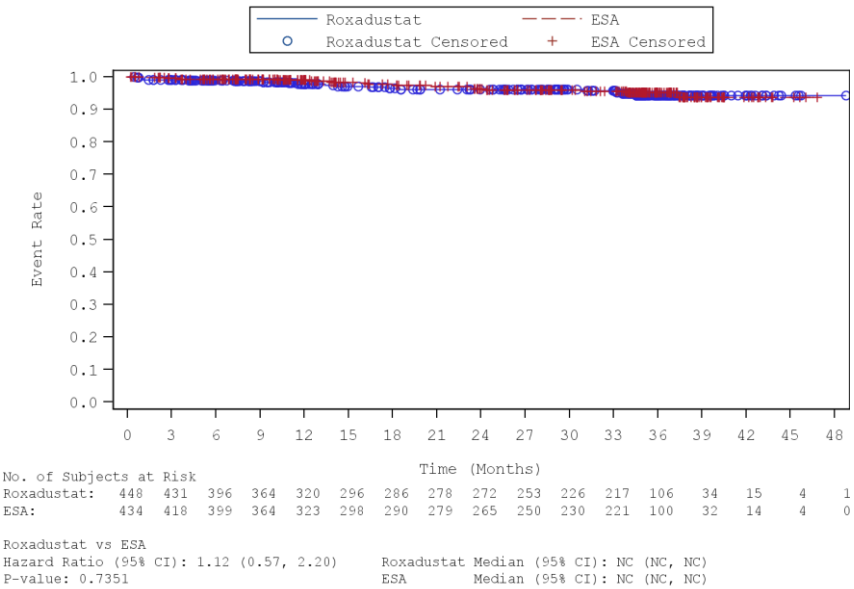


Abbildung Anhang 4G-1654: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Hb-Kategorie zu Baseline – Gruppe 2“ zu „Zeit bis schweres UE (SOC/PT) – Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliches schweres UE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

4G.1.5.10.9.4 Subgruppenanalysen zu Endpunkt „SUE (SOC/PT, ≥ 5 % in min. einem Studienarm)“

Tabelle Anhang 4G-286: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE (SOC/PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) **Subgruppen**	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	624	77 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	624	37 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [1,47; 3,21] p < 0,001
Weiblich	424	42 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	429	41 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,70; 1,65] p = 0,747
							Interaktionstest: p = 0,018

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

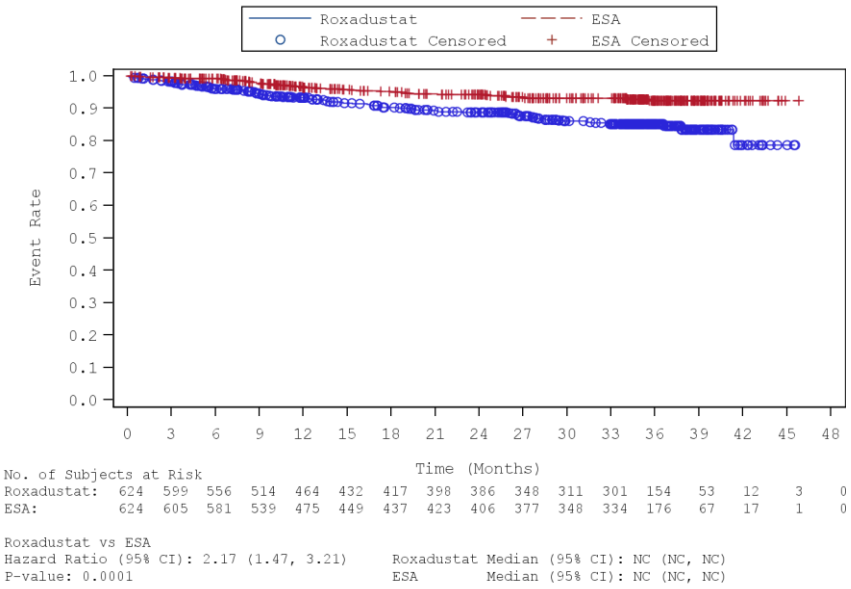


Abbildung Anhang 4G-1655: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

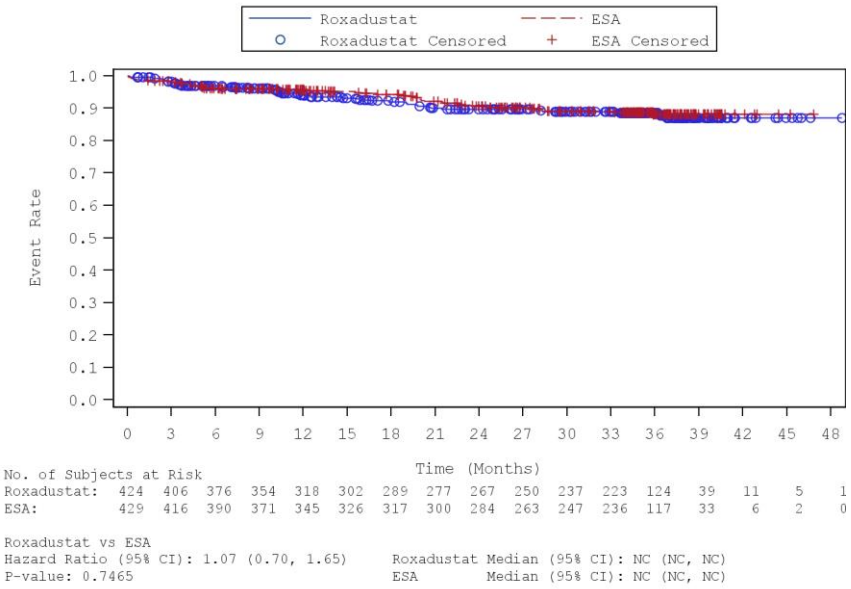


Abbildung Anhang 4G-1656: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliches SUE“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Tabelle Anhang 4G-287: Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ zu „SUE (SOC/PT) – Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut “ (on-study) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROCKIES (D5740C00002)

Studie ROCKIES (D5740C00002) Subgruppen	**Roxadustat**			**ESA**			**Roxadustat vs. ESA**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI] p-Wert**
Geschlecht							
Männlich	624	11 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	624	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,22 [1,45; 86,94] p = 0,021
Weiblich	424	3 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	429	4 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,18; 3,50] p = 0,751
							Interaktionstest: p = 0,040

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate). Angabe inkl. 95 %-KI gemäß Wald und p-Wert aus zweiseitigem Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der SAF-Population. Die Efron-Methode wird verwendet, um gebundene Ereigniszeiten zu berücksichtigen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

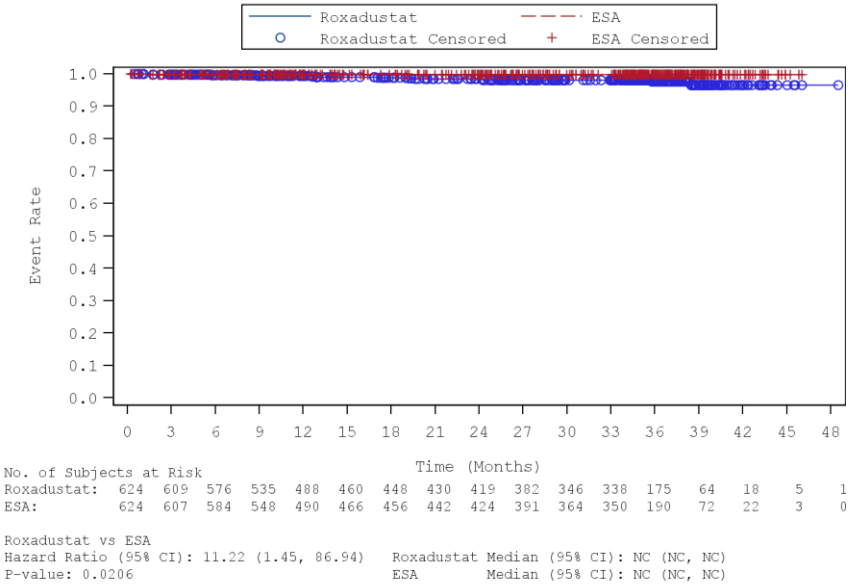


Abbildung Anhang 4G-1657: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Männlich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

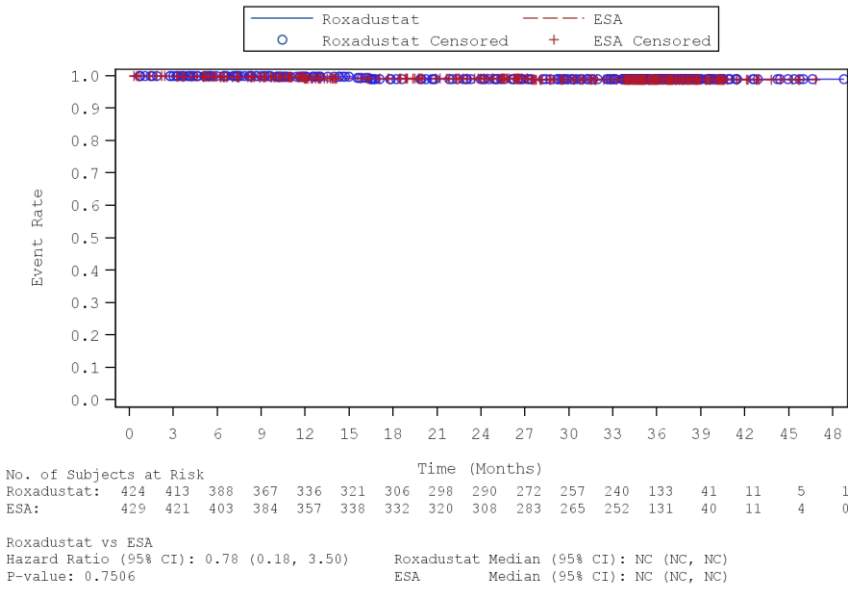


Abbildung Anhang 4G-1658: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht – Weiblich“ zu „Zeit bis SUE (SOC/PT) –Herzerkrankungen – Herzinsuffizienz akut“ – Studie ROCKIES (D5740C00002)

4G.1.6 Liste der Studien

Tabelle Anhang 4G-288: Liste der Studien und der zugehörigen Quellen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zugehörige Quellen		
	Studiendokumente	**Registereinträge**	**Publikation(en)**
DOLOMITES (1517-CL-0610)	Studienunterlagen: Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2020a) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2018b) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2018c) Nachberechnungen: Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (Astellas Pharma Europe B.V. 2021b) EU Clinical Trials Register: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021c) Astellas Clinical Trial Data Disclosure: (Astellas Pharma Inc. 2021c)	(Barratt et al. 2021)
1517-CL-0310	Studienunterlagen: Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2020c) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2020d) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2019a) Nachberechnungen: Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (Astellas Pharma Inc. 2021e) Astellas Clinical Trial Data Disclosure: (Astellas Pharma Inc. 2021b)	(Akizawa et al. 2021)
HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	Studienunterlagen: Studienbericht (FibroGen 2019a) Studienprotokoll (FibroGen 2017b) Statistischer Analyseplan (FibroGen 2017a) Nachberechnungen: Patienten- und	Clinicaltrials.gov: (FibroGen 2020) EU Clinical Trials Register: (FibroGen Inc. 2021)	(Provenzano et al. 2021)

Studie	Zugehörige Quellen		
	Studiendokumente	**Registereinträge**	**Publikation(en)**
	Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)		
ROCKIES (D5740C00002)	<u>Studienunterlagen:</u> Studienbericht (AstraZeneca 2019a) Studienprotokoll (AstraZeneca 2018b) Statistischer Analyseplan (AstraZeneca 2018a) <u>Nachberechnungen:</u> Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov: NCT02174731 (AstraZeneca 2019b) EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2014-000780-40 (AstraZeneca AB 2021)	Keine Vollpublikation.
SIERRAS (FGCL-4592-064)	<u>Studienunterlagen:</u> Studienbericht (FibroGen 2019b) Studienprotokoll (FibroGen 2017f) Statistischer Analyseplan (FibroGen 2018) <u>Nachberechnungen:</u> Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (FibroGen 2019c)	(Charytan et al. 2021)

Studie	Zugehörige Quellen		
	Studiendokumente	**Registereinträge**	**Publikation(en)**
PYRENEES (1517-CL-0613)	Studienunterlagen: Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2019b) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2017) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2018d) Nachberechnungen: Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (Astellas Pharma Europe B.V. 2021e) EU Clinical Trials Register: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021d) Astellas Clinical Trial Data Disclosure: (Astellas Pharma Inc. 2021d)	Keine Vollpublikation.
FGCL-4592-806	Studienunterlagen: Studienbericht (FibroGen 2017c) Studienprotokoll (FibroGen 2016) Statistischer Analyseplan (FibroGen 2017d) Nachberechnungen: Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (FibroGen 2017e)	(Chen et al. 2019)
1517-CL-0307	Studienunterlagen: Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2018a) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2016) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2014a) Nachberechnungen: Patienten- und Studiencharakteristika	Clinicaltrials.gov (Astellas Pharma Inc. 2020b) Astellas Clinical Trial Data Disclosure: (Astellas Pharma Inc. 2021a)	(Akizawa et al. 2020)

Studie	Zugehörige Quellen		
	Studiendokumente	**Registereinträge**	**Publikation(en)**
	(Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)		
1517-CL-0304	<u>Studienunterlagen:</u> Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2018e) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2014b) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2014c) <u>Nachberechnungen:</u> Patienten- und Studiencharakteristika (Astellas Pharma GmbH 2021c) Morbidität und Lebensqualität (Astellas Pharma GmbH 2021b) Sicherheit (Astellas Pharma GmbH 2021a)	Clinicaltrials.gov (Astellas Pharma Inc. 2020b) Astellas Clinical Trial Data Disclosure: (Astellas Pharma Inc. 2021f)	Keine Vollpublikation.
ChiCTR 2000035054	Keine Studienunterlagen verfügbar.[a]	Chinese Clinical Trial Registry (Hou 2020)[b]	(Hou et al. 2021)

a: 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.
b: Der Eintrag unter der ID 2000035054 im Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) beschreibt abweichend zur Studienpublikation Hou et al. 2021 eine Observationsstudie der Phase IV. Es wurden bevorzugt Informationen aus der peer reviewed Studienpublikation herangezogen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4G.2 Referenzliste

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. Astellas Pharma Europe B.V. 2021a. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].

4. 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

5. 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

6. Astellas Pharma Europe B.V. 2021d. 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

7. Astellas Pharma Europe B.V. 2021e. 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

8. Astellas Pharma GmbH. 2021a. Nachberechnungen zu Anhang 4G des Dossiers zur Nutzenbewertung von Roxadustat - Sicherheit.

9. Astellas Pharma GmbH. 2021b. Nachberechnungen zu Anhang 4G des Dossiers zur Nutzenbewertung von Roxadustat - Morbidität und Lebensqualität.

10. Astellas Pharma GmbH. 2021c. Nachberechnungen zu Modul4 / Anhang 4G des Dossiers zur Nutzenbewertung von Roxadustat - Patientencharakteristika

11. Astellas Pharma Inc. 2014a. Statistischer Analyseplan 1517-CL-0307.

12. Astellas Pharma Inc. 2014b. Studienprotokoll 1517-CL-0304.

13. Astellas Pharma Inc. 2014c. Statistischer Analyseplan 1517-CL-0304.

14. Astellas Pharma Inc. 2016. Studienprotokoll 1517-CL-0307.

15. Astellas Pharma Inc. 2017. Studienprotokoll PYRENEES (1517-CL-0613).

16. Astellas Pharma Inc. 2018a. Studienbericht 1517-CL-0307.

17. Astellas Pharma Inc. 2018b. Studienprotokoll DOLOMITES (1517-CL-0610).

18. Astellas Pharma Inc. 2018c. Statistischer Analyseplan DOLOMITES (1517-CL-0610).

19. Astellas Pharma Inc. 2018d. Statistischer Analyseplan PYRENEES (1517-CL-0613).

20. Astellas Pharma Inc. 2018e. Studienbericht 1517-CL-0304.

21. Astellas Pharma Inc. 2019a. Statistischer Analyseplan 1517-CL-0310.

22. Astellas Pharma Inc. 2019b. Studienbericht PYRENEES (1517-CL-0613).

23. Astellas Pharma Inc. 2020a. Studienbericht DOLOMITES (1517-CL-0610).

24. Astellas Pharma Inc. 2020b. 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

25. Astellas Pharma Inc. 2020c. Studienbericht 1517-CL-0310.

26. Astellas Pharma Inc. 2020d. Studienprotokoll 1517-CL-0310.

27. Astellas Pharma Inc. 2021a. A Phase 3, Multi-center, Randomized, 2-arm Parallel, Double-blind, Active-comparator (Darbepoetin Alfa) Conversion Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia. Zugriff 02.07.2021. https://astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=356

28. Astellas Pharma Inc. 2021b. A Phase 3, Multi-center, Randomized, Open-label, Active-comparator (Darbepoetin Alfa) Conversion Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia. Zugriff 02.07.2021. https://astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=398

29. Astellas Pharma Inc. 2021c. 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 02.07.2021. https://astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=401

30. Astellas Pharma Inc. 2021d. 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 02.07.2021. https://astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=364

31. Astellas Pharma Inc. 2021e. 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

32. Astellas Pharma Inc. 2021f. A Japanese, Phase 2, Multicenter, Randomized, 4-arm Parallel, Double-blind (Arms 1-3), Open-label (Arm 4), Active-comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Intermittent Oral Dosing of ASP1517 in Hemodialysis-dependent Chronic Kidney Disease Patients with Anemia. Zugriff 02.07.2021. https://astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=355

33. AstraZeneca. 2018a. Statistischer Analyseplan ROCKIES (D5740C00002).

34. AstraZeneca. 2018b. Studienprotokoll ROCKIES (D5740C00002).

35. AstraZeneca. 2019a. Studienbericht ROCKIES (D5740C00002).

36. 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

37. 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

38. 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.

39. Charytan C., Manllo-Karim R., et al. 2021. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. Kidney Int Rep.

40. 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.

41. FibroGen. 2016. Studienprotokoll FGCL-4592-806.

42. FibroGen. 2017a. Statistischer Analyseplan HIMALAYAS (FGCL-4592-063).

43. FibroGen. 2017b. Studienprotokoll HIMALAYAS (FGCL-4592-063).

44. FibroGen. 2017c. Studienbericht (FGCL-4592-806).

45. FibroGen. 2017d. Statistischer Analyseplan (FGCL-4592-806).

46. FibroGen. 2017e. NCT02652806 (ClinicalTrials.gov): FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Chronic Kidney Disease. Zugriff 01.07.2021. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652806

47. FibroGen. 2017f. Studienprotokoll SIERRAS (FGCL-4592-064).

48. FibroGen. 2018. Statistischer Analyseplan SIERRAS (FGCL-4592-064).

49. FibroGen. 2019a. Studienbericht HIMALAYAS (FGCL-4592-063).

50. FibroGen. 2019b. Studienbericht SIERRAS (FGCL-4592-064).

51. FibroGen. 2019c. 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

52. 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

53. 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

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-057. Roxadustat (Gespräch vom 26. Juni 2017).

55. Hou Y. 2020. ChiCTR2000035054 (Chinese Clinical Trial Registry): An observational study on roxadustat in the treatment of renal anemia in peritoneal dialysis patients. Zugriff 09.08.2021. https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52368

56. 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.

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Allgemeine Methoden - Version 6.0.

58. Provenzano R., Shutov E., et al. 2021. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. Nephrol Dial Transplant.

Anhang 4G-A: Methodik der Studien

Tabelle Anhang 4G-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DOLOMITES (1517-CL-0610)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die DOLOMITES-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um weltweit etwa 570 Patienten aus etwa 200 Studienzentren zu rekrutieren und basiert auf Protokoll v3.0. Die Studie sollte wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Zulassung von Roxadustat bei der Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) liefern. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa bei Patienten mit Anämie bei nicht-dialysepflichtiger (NDD) CKD. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Bewertung der Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa bei der Behandlung von Patienten mit Anämie bei NDD-CKD. 2. Bewertung des Nutzens von Roxadustat auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zu Darbepoetin alfa bei der Behandlung von Patienten mit Anämie bei NDD-CKD.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase-III mit Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder Darbepoetin alfa. Es ist zu beachten, dass das Protokoll v2.0 das geplante Randomisierungsverhältnis von Roxadustat versus Darbepoetin alfa von 2:1 auf 1:1 änderte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 14.08.2013 datiert. Insgesamt gab es 2 substanzielle und 3 länderabhängige nicht-substanzielle Amendements. Ursprünglich wurden 3 Dosierungsfrequenzen in das Studienprotokoll aufgenommen, um das Potenzial von Roxadustat für ein wirksame und sichere Erhaltungstherapie in der Anämie bei reduzierter Dosierungsfrequenz zu demonstrieren. Auf Empfehlung der FDA hin wurde beschlossen im globalen klinischen Entwicklungsprogramm nur die dreimal wöchentliche Dosierungsfrequenz beizubehalten. Die Reduzierung der Anzahl der Studienarme änderte auch das geplante Randomisierungsverhältnis von Roxadustat:Darbepoetin von 2:1 auf 1:1. Diese Änderungen wurden in Protokoll v2.0 eingeführt. Patienten, die gemäß Protokoll v1.0 in die Studie eingingen, mussten eine aktualisierte Einwilligungserklärung für die

		Änderung 1 unterzeichnen, und ihre Dosierungsfrequenz und Dosismenge wurde geändert.
		In Frankreich enthält das Protokoll v2.1 Anweisungen für Patienten, die von Protokoll v1.1 zu Protokoll v2.1 wechseln.
		Bei Patienten, die von Protokoll v2.0 zu Protokoll v3.0 wechselten, gab es keine Anpassungen der Dosierungsfrequenz oder Dosismenge.
		Substanzielles Amendment 1, Protokoll v2.0 (13.05.2015):
		Die wichtigsten Protokolländerungen waren:
		• Änderungen im Dosierungsschema der Studie sind wie folgt
		  • Dosierungsfrequenz geändert von dreimal, zweimal, einmal die Wo. auf nur noch dreimal die Wo.;
		  • Die anfängliche Medikamentendosis der Studie wurde von 70, 100 und 150 mg auf nur 70 und 100 mg geändert
		  • Die Höchstdosis wurde von 3,5 mg/kg auf 3,0 mg/kg und die absolute Dosis von 400 auf 300 mg reduziert
		• Die Reduktion der Anzahl der Behandlungsarme veränderte das Randomisierungsverhältnis von Roxadustat:Darbepoetin alfa von 2:1 zu 1:1.
		• Reduzierung des Besuchsplans durch Streichung von 12 Studienvisiten, was zu 39 Visiten führte.
		Substanzielles Amendment 2, Protokoll v3.0 (31.03.2016):
		• Die Anzahl der während der Screening-Periode bewerteten Hb-Werte wurde von 3 auf 2 reduziert und die mittlere Eintrittsschwelle für Hb wurde von ≤ 10,0 g/dl auf ≤ 10,5 g/dl erhöht.
		• Die Kriterien für Eisen wurden aktualisiert, um die klinische Praxis besser widerzuspiegeln; daher wurden die Einschlusskriterien 6 (Ferritin ≥ 100 ng/ml) und 7 (Transferrin-Sättigungsgrad ≥ 20 % beim Screening) entfernt.
		• Ausschlusskriterium 21 wurde erweitert, um Patienten auszuschließen, die kurz davorstanden, eine Nierenersatztherapie einschließlich Dialyse einzuleiten.

4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung gemäß des Institutional Review Board (IRB)-/Independent Ethics Committee (IEC) liegt vor und Datenschutzerklärung gemäß den nationalen Bestimmungen wurde vom Patienten oder dem gesetzlich befugten Vertreter vor allen studienbezogenen Verfahren (einschließlich des Absetzens verbotener Medikamente, falls zutreffend) eingeholt. 2. Alter des Patienten ist ≥ 18 Jahre. 3. Patient weißt die Diagnose CKD in den KDOQI-Stadien 3, 4 oder 5 auf, ist nicht auf Dialyse; mit einer

		geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m^2, bestimmt unter Verwendung des Modells der abgekürzten 4-variablen Gleichung in Nierenerkrankungen (MDRD). 4. Mittelwert der beiden aktuellen (direkt vor der Randomisierung bestimmt) Hb-Werte des Patienten während des Screenings, mind. im Abstand von 4 Tagen bestimmt, war ≤ 10,5 g/dl und wies eine Differenz von ≤ 1,0 g/dl auf. Der letzte Hb-Wert muss innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung erhoben worden sein. 5. Patient wird vom Prüfarzt auf Basis der KDIGO-Empfehlungen als geeignet für die Behandlung mit ESA erachtet, unter Berücksichtigung der Geschwindigkeit der Hb-Konzentrationsabnahme, vorheriger Reaktion auf die Eisentherapie, des Risikos eine Transfusion zu benötigen, der Risiken im Zusammenhang mit der ESA-Therapie und des Auftretens von Symptomen, die auf eine Anämie zurückzuführen sind. 6. Kriterium wurde entfernt. 7. Kriterium wurde entfernt. 8. Patient hat beim Screening einen Serumfolatspiegel ≥ Untergrenze des Normalwerts (LLN) 9. Patient hat beim Screening einen Vitamin-B_{12}-Spiegel im Serum ≥ LLN. 10. Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase-Wert des Patienten sind ≤ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und Gesamtbilirubinwert (TBL) ist ≤ 1,5 x ULN. 11. Körpergewicht des Patienten beträgt 45 bis maximal 160 kg. 12. Patientin ist entweder: Nicht gebärfähig: • Postmenopausal (definiert als mind. 1 Jahr ohne Menstruation) vor dem Screening, • Oder nachweislich chirurgisch sterilisiert Oder wenn sie gebärfähig ist: • Erklärt sich bereit, während der Studie und für 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu versuchen, schwanger zu werden. • Muss beim Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest haben und • falls heterosexuell, zustimmen, eine hochwirksame Empfängnisverhütung* ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums anzuwenden, und zwar bis 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung eingesetzt werden, von denen 1 Methode eine Barrieremethode sein muss. 13. Patientin muss sich damit einverstanden erklären, ab dem Screening oder während des Studienzeitraums nicht zu

		stillen, und dies auch noch 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu tun. 14. Patientin darf ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums keine Eizellen spenden und dies auch noch 28 Tage nach letzter Gabe des Studienmedikaments nicht tun. 15. Männliche Patienten und ihre Ehepartnerin/Partnerin(nen) mit Kinderwunsch müssen ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie während 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden, von denen 1 eine Barrieremethode sein muss. 16. Männliche Patienten dürfen ab dem Screening, während des gesamten Studienzeitraums und bis zu 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments keine Spermien spenden. 17. Patient stimmt zu, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienabschluss (EOS) an keiner weiteren interventionellen Studie teilzunehmen. * Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehören: • Konsistente und korrekte Anwendung etablierter oraler Verhütungsmittel. • Injizierte oder implantierte hormonale Methoden der Empfängnisverhütung. • Etabliertes Intrauterinpessar (IUD) oder Intrauterinsystem (IUS). • Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Verschlusskappe (Diaphragma oder Portik-/Gewölbekappen) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen (falls nach örtlichen Vorschriften zulässig). • Männliche Partner, die sich einer wirksamen chirurgischen Sterilisation unterzogen haben. • Partnerinnen, die sich einer wirksamen chirurgischen Sterilisation unterzogen haben, falls zutreffend. Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung eine Behandlung mit Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA) erhalten. 2. Patient hat innerhalb von 6 Wo. vor der Randomisierung einer beliebigen Dosis iv Eisensubstitution erhalten. 3. Patient hat innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten.

		4. Patient hat eine bekannte Vorgeschichte eines myelodysplastischen Syndroms oder eines Multiplen Myeloms. 5. Patient hat eine bekannte erbliche hämatologische Erkrankung wie Thalassämie oder Sichelzellenanämie, reine Erythrozytenaplasie oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer CKD. 6. Patient hat eine bekannte Hämosiderose, Hämochromatose, Gerinnungsstörung oder einen hyperkoagulierbaren Zustand. 7. Patient hat eine bekannte chronische Entzündungserkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Zöliakie), auch wenn er sich derzeit in Remission befindet. 8. Es wird erwartet, dass sich der Patient während der Studienzeit einer elektiven Operation unterzieht, die voraussichtlich zu einem signifikanten Blutverlust führen wird oder sich einer elektiven koronaren Revaskularisierung unterziehen wird. 9. Patient hat aktive oder chronische gastrointestinale Blutungen. 10. Patient hat eine vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor erhalten. 11. Patient wurde innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung mit Eisenchelatbildnern behandelt. 12. Patient hat eine chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose oder Leberfibrose). 13. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 14. Patient hatte innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom, einen Schlaganfall, einen Anfall oder ein thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). 15. Patient hat eine oder mehrere Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Darbepoetin alfa • Nach Meinung des Prüfarztes unkontrollierter Bluthochdruck, oder 2 oder mehr Blutdruckwerte von SBP ≥ 160 mmHg oder DBP ≥ 95 mmHg (innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Darbepoetin alfa, rekombinantem menschlichen Erythropoietin oder einem der Hilfsstoffe. 16. Patient hat Diagnose oder Verdacht (z. B. komplexe Nierenzyste gemäß Klassifikation nach Bosniak mit Typ 2F oder höher) auf ein Nierenzellkarzinom, wie auf renalem Ultraschall oder einer anderen geeigneten bildgebenden Methode diagnostiziert, innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung. 17. Patient hat eine Vorgeschichte mit bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren geheilt oder in

		Remission sind; kurativ resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* oder resezierte Kolon-Polypen. 18. Patient ist positiv für: • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). • Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), oder • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb). 19. Patient hat aktive klinisch signifikante Infektion, die sich durch eine Leukozytenzahl > ULN und/oder Fieber in Verbindung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen der Infektion innerhalb einer Wo. vor der Randomisierung manifestiert. 20. Patient hat eine bekannte unbehandelte proliferative diabetische Retinopathie, ein diabetisches Makulaödem, eine Makuladegeneration oder einen retinalen Venenverschluss. 21. Patient hat bereits eine frühere Organtransplantation (die nicht explantiert wurde) erhalten, oder der Patient ist für eine Organtransplantation vorgesehen, oder Patient wird nach Meinung des Prüfarztes wahrscheinlich innerhalb des ersten Studienjahres eine Nierenersatztherapie, inklusive einer Dialyse, erhalten. 22. Patient wird von der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: • Patient hat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten oder innerhalb einer durch nationales Recht festgelegten Frist, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor Beginn des Screenings eine Prüfbehandlung erhalten. • Jede Vorerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes, Patienten als ungeeignet einstuft. 23. Patient hat während der Behandlung oder der Nachbeobachtungszeit der Studie voraussichtlich eine Anwendung von Dapson in beliebiger Dosismenge oder eine erwartete chronische Anwendung von Acetaminophen/Paracetamol > 2,0 g/Tag. 24. Patient hat eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung. 25. Patient hat eine Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für einen Patienten in dieser Studie darstellen kann, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälschen oder die Studienteilnahme beeinträchtigen kann. Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 156 Zentren in 28 Ländern: Österreich, Weißrussland, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Georgien, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Lettland, Mazedonien, Montenegro, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien,

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Slowakei, Slowenien, Spanien, Ukraine und Vereinigtes Königreich.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Nachdem bestätigt worden war, dass die Patienten nach dem ursprünglichen Protokoll v1.0 für eine Studienteilnahme in Frage kamen, wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 Roxadustat: Darbepoetin alfa randomisiert. Ab Protokoll v2.0 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um Roxadustat oral oder Darbepoetin alfa durch sc oder iv Injektion zu erhalten.
Sowohl für Roxadustat als auch für Darbepoetin alfa wurde die Studienmedikation zunächst zur Hb-Korrektur dosiert, bis die Patienten einen Hb-Wert von ≥ 11,0 g/dl und einen Hb-Anstieg von ≥ 1,0 g/dl gegenüber dem Ausgangswert erreichten, wie an 2 aufeinander folgenden Studienvisiten im Abstand von mind. 5 Tagen gemessen (Korrekturzeitraum).
Sobald die Hb-Korrektur erreicht war, traten die Patienten in die Erhaltungsphase ein. Das Ziel der Erhaltungsphase war mit der Behandlung einen Hb-Zielwert von 11,0 g/dl zu erreichen und die Hb-Konzentration zwischen 10,0 g/dl und 12,0 g/dl zu halten.
Nach dem substanziellen Amendment 1 des ursprünglichen Studienprotokolls, nahmen Patienten während des Behandlungszeitraums von Tag 1 bis Wo. 2 an wöchentlichen Studienvisiten teil; gefolgt von Studienvisiten in jeder 2. Wo. von Wo. 4 bis 24. Ab Wo. 24 fanden bis zum Ende der Behandlung (EOT) alle 4 Wo. Studienvisiten statt. Die Patienten erhielten 104 Wo. lang eine Studienbehandlung (Roxadustat oder Darbepoetin alfa).
<u>Roxadustat (Prüfsubstanz)</u>
Roxadustat wird als rote, ovale Filmtabletten zur oralen Verabreichung in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert.
Zu den Hilfsstoffen gehören Laktosemonohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Rotes Opadry II.
<u>Dosierung und Verabreichung</u>
Roxadustat-Tabletten werden bei jeder Studienvisite während des Behandlungszeitraums mit einem definierten Dosierungsschema und Anweisungen zur Selbstverabreichung ausgegeben. Die Tabletten sind als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur zu schlucken.
Die anfängliche Roxadustat-Dosis (pro Dosismenge) basierte auf einem abgestuften, gewichtsabhängigen Dosierungsschema:
<table>
<tr><th>Studienmedikament
(Dosierungsfrequenz)</th><th>Gewicht
(≥ 45,0 - ≤ 70,0 kg)</th><th>Gewicht
(≥ 70,0 - ≤ 160,0 kg)</th></tr>
<tr><td>Roxadustat (TIW)</td><td>70 mg</td><td>100 mg</td></tr>
</table>
Alle Probanden erhalten Studienmedikamentendosen TIW. Der Zeitraum zwischen zwei Roxadustat-Verabreichungen sollte mind. 36 Stunden und nicht mehr als 4 Tage betragen.
Prüfarzt und Patient sollten alle erdenklichen Anstrengungen unternehmen, um die Dosierungstage und Dosierungszeiten während der gesamten Studie konsistent zu halten.
Dosisanpassungen sind ab Wo. 4 und danach alle 4 Wo. erlaubt. Alle Dosisanpassungen werden vorgenommen, um</td></tr>
</table>

den Hb-Wert der Studienteilnehmer innerhalb des vordefinierten Zielbereichs zu halten. Dosisanpassungen folgen eindeutigen Dosisanpassungsregeln:

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)[a]	**Korrekturphase**	**Erhaltungsphase (Hb-Wert, g/dl)**		
	(Wenn Hb-Korrektur nicht erreicht wurde)	**< 10,5**	**10,5 - < 12,0**	**12,0 - < 13,0**
< -1,0	↑	↑	↑	Keine Veränderung
-1,0 - 1,0	↑	↑	Keine Veränderung	↓
> 1,0	Keine Veränderung	Keine Veränderung	↓	↓

a: Subtraktion des vorherigen Hb-Wertes von vor 4 Wo. vom aktuellen Hb-Wert, um die Änderung zu berechnen.

Bei den mit Roxadustat behandelten Patienten, die an der Studie nach Protokoll v1.0 teilgenommen hatten, wurden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung für Amendment 1 die Dosierungshäufigkeit (bei QW und BIW nach Protokoll v1.0) und die Dosismenge angepasst.

Visitenzeitplan:

Bei Patienten, die gemäß Protokoll v1.0 in die Studie aufgenommen wurden, wird die Visitenhäufigkeit nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung für das Amendment 1 angepasst. Wenn der Patient z. B. in der geplanten Wo. 3 (gemäß Protokoll v1.0) die Einwilligungserklärung für das Protokoll v2.0 unterschreibt, wird der Patient in Wo. 4, Wo. 6 und bei allen folgenden Visiten gemäß dem Studienablaufplan Beurteilungsplan in die Klinik kommen.

Anpassungen im Rahmen des Amendment 1

Bei Patienten, die unter Protokoll v1.0 in die Studie aufgenommen wurden, werden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zu Amendment 1 die Dosierungshäufigkeit (bei QW und BIW nach Protokoll v1.0) und die Dosismenge angepasst. Auf Roxadustat QW oder BIW randomisierte Versuchspersonen, die einem Wechsel zu TIW nicht zustimmen, sollten aus der Studienbehandlung genommen und in der Nachbeobachtungszeit nach der Studie (Post-Study Follow-Up) weiter behandelt werden.

Dosisanpassungsregeln

- Alle Dosisanpassungen erfolgen auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue®, einem Point-of-Care-Gerät.
- Wenn die Dosisanpassung gemäß der obigen Tabelle "Keine Veränderung" lautet, bleibt die Dosis unverändert und die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach dieser Visite.
- Dosiserhöhungen um einen Dosisschritt (↑) und Dosissenkungen um einen Dosisschritt (↓) sind pro Dosisschritt vorgegeben.
- Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg.

		• Die maximale Dosis ist der Dosisschritt, der 3,0 mg/kg pro Verabreichung oder 300 mg entspricht, je nachdem, welcher Wert niedriger ist. Das Standardgewicht wird anfänglich als das am Tag 1 gemessene Gewicht festgelegt. Bei Studienvisiten, bei denen das Gewicht erhoben wird, werden der maximal zulässige Dosisschritt und das Standardgewicht für einen Probanden angepasst, wenn die Gewichtsveränderung ≥ 5% im Vergleich, zu dem zuvor in der Studie erhobenen Standardgewicht beträgt. Die maximal zulässige Dosis bei Probanden mit permanenter Dialyse beträgt 3,0 mg/kg oder 400 mg pro Verabreichung, je nachdem, welcher Wert niedriger ist. • Ausschließlich in Wo. 4 und bei Patienten mit einem Ausgangs-Hb-Wert von < 8,0 g/dl, wenn eine Dosisanpassung zu einer Erhöhung führt, kann die Dosis nach Ermessen des Prüfarztes entweder um 1 oder 2 Schritte erhöht werden, um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass Rescue-Therapie erforderlich ist. • Der Medizinische Monitor ist mit einzubeziehen, wenn Dosisanpassungen zu Dosierungen führen würden, die außerhalb der Grenzen des Dosisstufenbereichs liegen, d. h. niedriger als 20 mg oder höher als 300 mg. • Wenn Sicherheitsbedenken bestehen, können die Prüfärzte von den Dosisanpassungsregeln für Roxadustat abweichen. Dies sollte mit dem Medizinischen Monitor besprochen und im eCRF vermerkt werden. <u>Zu jedem Zeitpunkt, wenn Hb-Wert ≥13,0 g/dl gilt:</u> • Dosierung wird ausgesetzt. • Wiederaufnahme der Dosierung, wenn Hb < 12,0 g/dl bei einer Dosis, die um zwei Schritte reduziert wird • Die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach Wiederaufnahme der Dosierung und danach in vierwöchentlichen Abständen. Dosisanpassungen erfolgen bei übermäßiger Hämatopoese zu jedem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums: • Wenn der Hb-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um > 2,0 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden. Hinweis: Es wird nur eine Dosisreduktion bei übermäßiger Hämatopoese innerhalb eines Zeitraums von 4 Wo. empfohlen. Wenn innerhalb von 2 Wo. nach Erfüllung der Kriterien für übermäßige Hämatopoese eine Bluttransfusion oder ESA-Behandlung verabreicht wurde, wird empfohlen, keine Dosisreduktion für übermäßige Hämatopoese durchzuführen. Nach einer Dosisanpassung aufgrund übermäßiger Hämatopoese erfolgt die nächste Überprüfung der Dosisanpassung des Patienten 4 Wo. später und danach in vierwöchentlichen Abständen. <u>Anweisungen für dialysepflichtige Patienten</u> Patienten, die eine vorübergehende oder dauerhafte Dialysebehandlung beginnen, dürfen die Studie fortsetzen. Alle Arten der Dialyse, d. h. HD (HD), Hämodiafiltration (HDF) und PD (PD) sind erlaubt.

		Dosierungen für dialysepflichtige Patienten • Patienten sollten mit der gleichen Dosis und Dosierungshäufigkeit des Studienmedikaments wie vor Beginn der Dialyse fortfahren. • Bei HD/HDF-Patienten wird empfohlen, das Studienmedikament zu jedem Zeitpunkt nach Abschluss der Dialyse zu verabreichen (wenn die Dosierung an einem Dialysetag geplant ist), um mögliche Verzerrungen bei bestimmten Studienbewertungen zu vermeiden. • Bei Patienten, die mit Darbepoetin behandelt werden, richtet sich der Verabreichungsweg von Darbepoetin nach dem lokalen Standardversorgung für Dialysepatienten. Dosisanpassungen für dialysepflichtige Patienten • Die Dosisanpassungsregeln bleiben unverändert • Die maximal zulässige Dosis bei Patienten, die sich in permanenter Dialyse befinden, beträgt pro Verabreichung 3,0 mg/kg (basierend auf dem Gewicht nach der Dialyse bei HD-Patienten und dem Gewicht abzüglich Bauchwasser auf der Basis der letzten Füllung bei PD-Patienten) oder 400 mg , je nachdem, welcher Wert niedriger ist. **Darbepoetin alfa (Vergleichssubstanz)** Dosierung und Verabreichung • Bei Patienten, die Darbepoetin alfa erhielten, folgte die Dosierung der EU-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): • Die Anfangsdosis war gewichtsbasiert gemäß der EU-SmPC und betrug entweder 0,45 µg/kg Körpergewicht, als einmalige sc oder iv Injektion einmal wöchentlich oder 0,75 µg/kg Körpergewicht, als einmalige sc-Injektion einmal alle 2 Wo., je nach Einschätzung des Prüfarztes. Die Dosisanpassung wurde entsprechend der EU SmPC vorgenommen. • Wenn der Anstieg des Hb-Wertes innerhalb von 4 Wo. größer als 2,0 g/dl war, wurde die Dosis um etwa 25 % reduziert. Sobald der Hb-Zielwert einmal pro zweiwöchiger Verabreichung erreicht war, konnte Darbepoetin alfa einmal monatlich sc verabreicht werden, wobei einmal pro zweiwöchiger Verabreichung eine Initialdosis in Höhe des Doppelten der vorherigen Dosis verabreicht wurde. Dosisanpassungsregeln Alle Dosisanpassungen wurden auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue sowohl in der Korrektur- als auch in der Erhaltungsphase vorgenommen. Wenn der Hb-Anstieg innerhalb von 4 Wo. mehr als 2,0 g/dl beträgt, ist die Dosis um etwa 25% zu reduzieren. Sobald der Hb-Zielwert bei einer Dosierung einmal alle 2 Wo. erreicht ist, kann Darbepoetin alfa einmal monatlich mit einer Anfangsdosis sc verabreicht werden, die der doppelten Dosis der vorherigen, einmal alle 2 Wo. verabreichten Dosis entspricht.

		Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer Hb-Korrektur. Diese ist definiert als Hb-Werte von ≥ 11,0 g/dl und einer Hb-Zunahme gegenüber der Baseline von ≥ 1,0 g/dl bei 2 aufeinanderfolgenden Studienvisiten im Abstand von mind. 5 Tagen (wie durch das Zentrallabor beurteilt). Ziel der weiteren Behandlung, ist es den Hb-Wert im Bereich von 10,0 bis 12,0 g/dl zu halten.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>
		• Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist das Hb-Ansprechen, definiert als:
		  • Hb-Wert ≥ 11,0 g/dl und eine Erhöhung des Hb-Wertes von der Baseline um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert > 8,0 g/dl, oder
		  • Ein Anstieg von Baseline um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert ≤ 8,0 g/dl
		  • gemessen an 2 aufeinander folgenden Visiten im zeitlichen Abstand von mind. 5 Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung, ohne Verabreichung einer Rescue-Therapie vor dem Hb-Ansprechen.
		<u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>
		• Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraums eine Resuce-Therapy durchgeführt wurde.
		• Veränderung zur Baseline des mittleren Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin der Wo. 12 bis 28.
		• Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) pro Person während der Wo. 1 bis 36 (monatlich definiert als ein Zeitraum von 4 Wo.).
		• Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit (PF) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28.
		• Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne Vitalität des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28.
		• Blutdruckauswirkung:
		  • Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Wo. 20 bis 28.
		  • Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg).
		<u>Sicherheitsendpunkte:</u>
		• Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.
		• Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
		• Klinisch signifikante Veränderungen in Laborparameter verglichen zu Baseline.

		• Veränderungen zur Baseline:
		  • Vitalparameter.
		  • EKG.
		  • Laborparameter.
		• Auftreten und Zeit bis zum Auftreten von vordefinierten kardiovaskulären und zerebrovaskuläre Ereignissen.
		Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten:
		• Screening-Periode: bis zu 6 Wo..
		• Behandlungszeitraum: bis zu 104 Wo..
		• Follow-Up: 4 Wo..
		Patienten, die die Behandlung vor der vorgesehenen Wo. 104 abgebrochen haben, werden in einer Follow-Up Periode nach der Studie weiterhin auf Vitalstatus, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläre und thromboembolische unerwünschte Ereignisse hin untersucht.
		<u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u>
		• Tag 1 (Alle Studienbewertungen sollten vor der Verabreichung des ersten Studienmedikaments durchgeführt werden.)
		• Wöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 1 bis 2
		• Zweiwöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 4 bis 24.
		• Vierwöchentlich (± 3 Tage) in Wo. 28 bis 100.
		• Zum Behandlungsende (EOT) (± 3 Tage) in Wo. 104.
		<u>Erhebungszeitpunkte im Follow-Up:</u>
		• Behandlungsende + 2 Wo. (± 3 Tage).
		• Zum Studienabschluss (EOS) (Behandlungsende + 4 Wo.) (± 3 Tage).
		<u>Erhebungszeitpunkte in der Nachbeobachtungszeit (Post-Study Follow-Up):</u>
		• Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wird der Patient die EOT-Visiten (EOT = Wo. 104 und EOT + 2 Wo. = Wo. 106) und die EOS-Visite (EOT+ 4 Wo. = Wo. 108) abschließen. Danach werden Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, weiterhin in einem halbjährlichen Rhythmus auf Vitalstatus, SUE und kardiovaskuläre und thromboembolische UE bis zum voraussichtlichen Abschluss der Nachbeobachtungsphase (d. h. bis zum voraussichtlichen Datum in Wo. 108) oder bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung nachbeobachtet. Während der Nachbeobachtung sind keine zusätzlichen Studienvisiten erforderlich.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ungefähr 570 Patienten sollten randomisiert werden, um Roxadustat oder Darbepoetin alfa zu erhalten. Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf dem primären Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten mit Hb-Ansprechen während der ersten 24 Wo. der Behandlung

		ohne Rescue-Therapie. Unter der Annahme, dass das Per Protocol Set (PPS) zu 80 % aus Patienten im vollständigen Analyseset (FAS) bestand, würde eine Anzahl von 570 randomisierten Patienten im FAS zu ungefähr 456 Patienten im PPS führen. 248 Patienten für den Roxadustat-Arm und 208 Patienten für den Darbepoetin-alfa-Arm liefern mind. 98 % Testpower, um eine statistische Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Darbepoetin alfa im primären Endpunkt nachzuweisen; unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit Ansprechen in beiden Armen gleich und mind. 80 % ist und eine Nichtunterlegenheitsmarge für die Differenz der Anteile von 15 % hat. Die tatsächliche Anzahl der Patienten, die unter Protokoll v2.0 und v3.0 randomisiert wurden, wird zu einer leichten Erhöhung der Power (entsprechend der tatsächlichen Rekrutierung zum Zeitpunkt der SAP-Änderung) führen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalyse</u> Es wurde eine frühe Interimsanalyse durchgeführt, nachdem alle Patienten 36 Wo. lang behandelt worden waren. Da alle Primär- und die wichtigsten Sekundäranalysen über diesen Zeitraum definiert wurden, ist keine Multiplikationsanpassung erforderlich, da der Informationsanteil bei der Zwischenanalyse 100 % beträgt. Die Ergebnisse der Endpunkte, die über einen Zeitraum von mehr als 36 Wo. gemessen wurden, wurden im Rahmen der Interimsanalyse hauptsächlich beschrieben, um eine vollständige Offenlegung zu gewährleisten. Es wurden jedoch keine interferentiellen Analysen durchgeführt. Aus Sicherheitsgründen enthält die Interimsanalyse alle verfügbaren Daten zum Zeitpunkt, an dem der letzte Patient Wo. 36 erreicht hat. Beurteilte Daten sind nicht Teil der Interimsanalyse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine interaktive Antworttechnologie (IRT) im Protokoll v1.0 in einem Verhältnis von 2:1 und in den Versionen 2 und 3 in einem Verhältnis von 1:1, verteilt auf die Studienarme Roxadustat versus Darbepoetin alfa.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden vier Faktoren stratifiziert: • Region Region A (Westeuropa und Israel) vs. Region B (Mittel- und Osteuropa)*. • Hb-Wert zum Screening: Hb ≤ 8,0 g/dl vs. > 8,0 g/dl. • Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen: Ja vs. Nein. • eGFR-Wert zum Screening: < 30 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 30 ml/min/1,73 m². *Die Zuordnung zur Region wird auf der Grundlage der Vergleichbarkeit der Gesundheitssysteme festgelegt.

9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und Behandlungsanweisungen werden über das IRT durchgeführt, das im Auftrag des Sponsors (unter der Verantwortung der Abteilung für Datenwissenschaften (DS) des APEB) eingerichtet wurde. Die Randomisierung erfolgte durch das IRT im Verhältnis von von 2:1 im Protokoll v1.0., sowie im Verhältnis von 1:1 in den Protokollen v2.0 und v3.0 auf die Studienarme Roxadustat oder Darbopoetin alfa. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal die IRT, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Für alle kontinuierlichen Wirksamkeitsvariablen werden für die tatsächlichen Werte und für die Veränderungen zu Baseline bei jeder Visite zusätzlich zu den inferentiellen Analysen deskriptive Statistiken erstellt. Ebenso werden für alle kategorischen Wirksamkeitsvariablen Häufigkeiten und Anteile pro Erhebungszeitpunkt berechnet. Das PPS bezieht auf das Analyseset, das alle Patienten, die die Kriterien auf Patientenebene verletzen, d. h. alle Protokollverletzer, aus dem FAS ausschließt. *Hb-Antwort, welche als Hb ≥ 11,0 g/dl und eine Hb-Erhöhung von der Baseline Hb um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Probanden mit Baseline Hb >8,0 g/dl, oder als ein Anstieg von Baseline Hb um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Probanden mit Baseline Hb ≤ 8,0 g/dl definiert ist.* Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Ansprechen zwischen den Studienarmen wird basierend auf dem PPS mit Hilfe eines adjustierten Miettinen-&-Nurminen-(MN)-Ansatzes analysiert. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -15% herangezogen. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-*

		wöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde. Die Veränderung zur Baseline wird basierend auf dem PPS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Veränderung zur Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28* Die Veränderung zur Baseline wird basierend auf dem FAS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) pro Patienten während der Wo. 1 bis 36 (monatlich definiert als ein Zeitraum von 4 Wo.).* Die mittlere monatliche iv Eisensubstitution wird auf Basis des FAS mittels adjustiertem ANCOVA für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit (PF) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28.* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des PPS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -3 Punkten herangezogen. *Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne Vitalität des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28.* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des PPS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -3 Punkten herangezogen. *Veränderung zur Baseline des MAP in den Wo. 20 bis 28.* Die Veränderung zur Baseline wird jeweils auf Basis des PPS und des FAS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 1 mm Hg herangezogen. *Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg während der Wo. 1 bis 36).*Für den Vergleich der Arme bzgl. der Zeit bis zum ersten Anstieg des Blutdruckes wird basierend auf dem PPS und dem FAS jeweils die Kaplan-Meier Methode und ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell angewendet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,3 (Hazard Ratio) herangezogen. <u>Analysen zur Sicherheit</u> Sicherheitsanalysen werden mit dem Safety Analysis Set (SAF) durchgeführt. Für jeden Sicherheitsparameter wird die letzte nicht versäumte Untersuchung vor der ersten Dosis des

		Studienmedikaments als Ausgangswert für alle Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Alle unerwünschten Ereignisse werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0 kodiert. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst. UE werden als Anzahl und Anteil pro Studienarm und Art der ESA-Behandlung dargestellt. Die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Ereignisse/100 Patientenexpositionsjahren (100 PEY) während der Safety Emergent Periode mit TEAEs, klassifiziert nach SOC und PT, wird pro Studienarm berechnet. Da der Prozentsatz unerwünschter Ereignisse aufgrund der unterschiedlichen Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich sein kann, werden für einige UE-Kategorien zusätzlich zu den obigen Häufigkeitstabellen die Inzidenzrate (pro 100 Risikopersonenjahre) und die kumulative Inzidenz bei 0,5 Jahren, 1 Jahr, 1,5 Jahren & 2 Jahren mit dem 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung der Greenwood-Formel nach Studienarm und Art der ESA-Behandlung angegeben. Die Hazard Ratios einiger der TEAE-Kategorien werden unter Verwendung der Cox Proportional Hazards Regression berechnet, stratifiziert nach Region, Vorgeschichte zu kardiovaskulären Erkrankungen und adjustiert auf den Hb-Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate. Für jede TEAE-Kategorie werden die Hazard Ratios (Roxadustat im Verhältnis zur ESA) und ihr 95%iger KI berechnet.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert:
		• Altersgruppe
		• Geschlecht
		• Region
		• Baseline Hb-Wert
		• Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen
		• Baseline eGFR-Wert
		• Baseline hsCRP-Wert
		• Baseline Eisenstatus
		Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert:
		• Hb-Ansprechen, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie angewendet wurde
		  • basierend auf FAS
		  • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf PPS
		  • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf FAS

		• basierend auf PPS, logistische Regression • basierend auf FAS, logistische Regression • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf PPS, logistische Regression • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf FAS, logistische Regression • basierend auf PPS je nach Protokollversion • angepasste Definition eines Hb-Ansprechens, basierend auf PPS • angepasste Definition eines Hb-Ansprechens, basierend auf FAS • Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36) zur Baseline • basierend auf FAS • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf PPS • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf FAS • basierend auf PPS, ANCOVA mit LOCF • basierend auf FAS, ANCOVA mit LOCF • unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf FAS, ANCOVA mit LOCF • Veränderung zu Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28 • basierend auf PPS • Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) pro Patienten während Tag 1 bis Wo. 36 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.)/Zeit bis zur ersten iv Eisensubstitution • basierend auf PPS • Veränderung zur Baseline für des Scores der Domänen körperliche Funktionsfähigkeit (PF)/Vitalität des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. • basierend auf FAS • Veränderung zur Baseline des MAP in den Wo. 20 bis 28/Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg) • basierend auf FAS
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie DOLOMITES (Abbildung Anhang 4G-1659)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Insgesamt wurden 616 Patienten randomisiert, welche teilweise 2:1, teilweise 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Darbepoetin alfa aufgeteilt wurden.

	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: Roxadustat: n = 323 • ITT: n = 323 Darbepoetin alfa: n = 293 • ITT: n = 293 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 323 • Darbepoetin alfa: n = 293 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 322 • Darbepoetin alfa: n = 292
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss (Abbildung Anhang 4G-1659).
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 12.03.2014 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 570 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 616 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden unter Protokoll v1.0 im Verhältnis 2:1 auf den Roxadustat- und ESA-Arm randomisiert, ab Protokoll v2.0 (18.05.2015) wurden Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Roxadustat- und ESA-Arm randomisiert. Der Datenschnitt für eine Interimsanalyse erfolgte am 15.06.2018. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 15.09.2019. Die Patienten wurden nach Studienende alle 6 Monate für bis zu 2 Jahre lang nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 15.09.2019 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

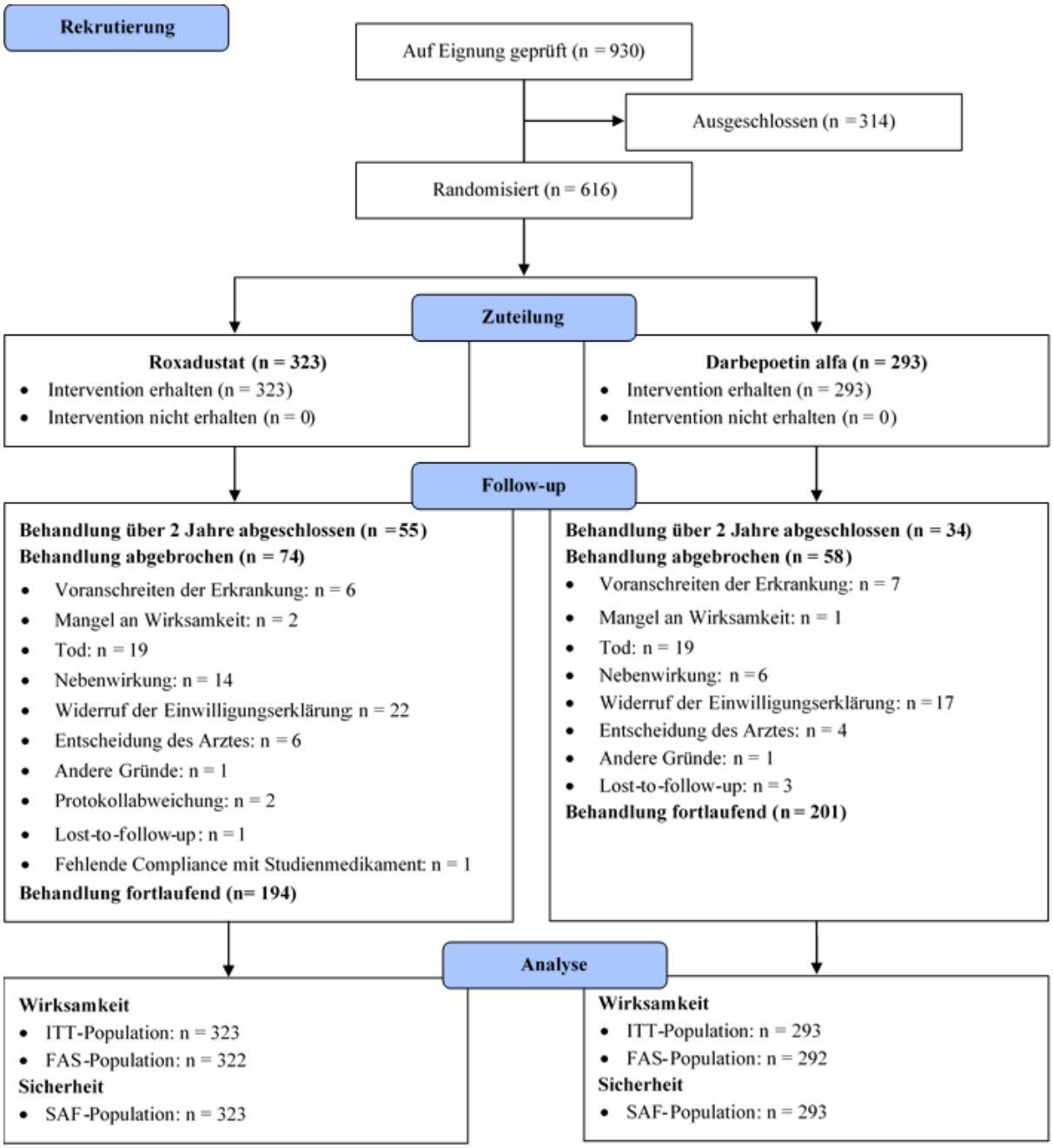


Abbildung Anhang 4G-1659: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie DOLOMITES

Tabelle Anhang 4G-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0310

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die 1517-CL-0310-Studie ist eine multizentrische, teilweise randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Die Studie sollte wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Zulassung von Roxadustat bei der Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) liefern. **Zielkriterien** 1. Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat nach der Umstellung von rekombinantem humanem Erythropoetin (rHuEPO) oder Darbepoetin alfa auf Roxadust vs. Darbepoetin alfa als aktivem Komparator bei NDD-CKD-Patienten mit renaler Anämie. 2. Untersuchung der Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit von Roxadustat vs. Darbepoetin alfa. 3. Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat nach der Umstellung von Epoetin beta pegol auf Roxadustat bei NDD-CKD-Patienten mit renaler Anämie. 4. Untersuchung der Sicherheit der Langzeitverabreichung von Roxadustat.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die 1517-CL-0310-Studie ist eine multizentrische, teilweise randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Patienten wurden 1:1 auf die Studienarme Roxadustat (randomisiert) oder Darbepoetin alfa verteilt. Zudem weist die Studie einen parallelen, nicht-randomisierten Arm auf, in dem eine direkte Konvertierung von Epoetin beta pegol hin zu Roxadustat stattfand (referentieller Arm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden 5 Amendments (administrative Änderungen und die Änderung der geplanten Studiendauer) zum Protokoll vorgenommen, datiert auf 08.05.2017, 02.10.2017, 21.05.2018, 09.10.2019 und 21.02.2020.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Patienten, die ihre schriftliche Einwilligungserklärung selbst erteilt hatten. 2. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung ≥ 20 Jahre. 3. Patienten, bei denen eine NDD-CKD diagnostiziert wurde, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) innerhalb des unten angegebenen Bereichs, und

		bei denen eine Nierenersatztherapie (d. h. Dialyse, Nierentransplantation) während der Studienzeit als unnötig erachtet wurde. o eGFR ≤ 89 ml/min/1.73 m2 o Der eGFR wurde nach der Gleichung für die Schätzung unter Verwendung von Kreatinin und Alter (zum Zeitpunkt der Pre-Screening-Bewertungen) berechnet. o Männlich: eGFR (ml/min/1,73 m²) = 194 x Kreatinin -1,094 x Alter-0,287 o Weiblich: eGFR (ml/min/1,73 m²) = 194 x Kreatinin -1,094 x Alter-0,287 x 0,739. 4. Patienten mit renaler Anämie, die vor den Pre-Screening mind. 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. 5. Der Mittelwert der zwei letzten Hb-Werte des Patienten kurz vor der Registrierung während der Screening-Periode musste 10,0 bis 12,0 g/dl betragen (2 Hb-Werte mussten mit einem Intervall von mind. einer Wo. gemessen werden). 6. Patienten mit entweder Transferrin-Sättigung (TSAT) von ≥ 20% oder Serumferritin von ≥ 100 ng/ml während der Screening-Periode. 7. Patientinnen mussten eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Nicht gebährfähig: • Postmenopausal (definiert als mind. 1 Jahr ohne Menstruation) vor dem Screening, • Oder nachweislich chirurgisch sterilisiert. Oder wenn sie gebärfähig ist: • Erklärt sich bereit, während der Studie und für 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu versuchen, schwanger zu werden. • Muss beim Pre-Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest haben und • falls heterosexuell, zustimmen, eine hochwirksame Empfängnisverhütung* ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums anzuwenden, und zwar bis 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung eingesetzt werden, von denen 1 Methode eine Barrieremethode sein muss. 8. Patientin muss sich damit einverstanden erklären, ab dem Pre-Screening oder während des Studienzeitraums nicht zu stillen, und dies auch noch 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu tun. 9. Patientin darf ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums keine Eizellen spenden und dies auch noch 28 Tage nach letzter Gabe des Studienmedikaments nicht tun.

		10. Patienten und ihre Ehepartnerin/Partnerin(nen) die gebärfähig sind, müssen ab dem Pre-Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie während 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments 2 hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung anwenden (von denen 1 eine Barrieremethode sein muss). 11. Patienten dürfen ab dem Pre-Screening, während des gesamten Studienzeitraums und bis zu 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments keine Spermien spenden. * Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehören: • Konsistente und korrekte Anwendung etablierter oraler Verhütungsmittel. • Etabliertes Intrauterinpessar (IED) oder Intrauterinsystem (IES). • Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Verschlusskappe. • Kalenderbasierte Verhütungsmethoden (Knaus-Ogino oder Rhythmus-Methode). **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat eine bekannte unbehandelte neovaskuläre Läsion der Netzhaut (proliferative diabetische Retinopathie, eine exsudative altersbedingte Makuladegenration, retinale Venenverschlüsse, usw.) und unbehandeltes Makulaödem. Außerdem Patienten, die vor der Umstellung rHuEPO oder Darbepoetin alfa als ESA verwendet haben, mit jeder Erkrankung, die die Fähigkeit zur Visualisierung der Netzhaut, basierend auf der Beurteilung beim Pre-Screening, signifikant beeinträchtigt. 2. Bekannte chronische Entzündungserkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjörgren-Syndrom, Zöliakie etc). 3. Anamnese einer Magen-/Darmresektion, die die Resorption von Medikamenten in des Gastrointestinaltraktes (ausgenommen Resektion von Magen- oder Darmpolypen) beeinflusst oder gleichzeitige Gastroparese. 4. Unkontrollierter Bluthochdruck (mehr als ein Drittel der identifizierbaren diastolischen Blutdruckwerte über 100 mmHg innerhalb von 12 Wo. vor und einschließlich des Screenings). 5. Gleichzeitige kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder höher der New York Heart Association. 6. Anamnese von Krankenhausaufenthalten zur Behandlung von Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Lungenembolie innerhalb von 12 Wo. vor dem Screening. 7. Patient ist beim Screening positiv für: • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV).

		• Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), oder • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb). 8. Gleichzeitige andere Form der Anämie als die renale Anämie (hämolytische Anämie, Panzytopenie, hämorrhagische Anämie usw.). 9. Vorgeschichte einer Erythroblastopenie. 10. Patient hatte innerhalb von 6 Wo. vor dem Pre-Screening eine Behandlung mit Protein-Anabolika, Testosteron-Enanthat oder Mepitiostan erhalten. 11. Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase-Wert des Patienten sind ≤ 3x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und Gesamtbilirubinwert (TBL) ist ≤ 1,5 x ULN. 12. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin die zum Zeitpunkt der Vorabbeurteilung größer war als die unten aufgeführten Kriterien oder eine frühere oder gleichzeitige andere schwere Lebererkrankung (akute oder aktive chronische Hepatitis, Zirrhose usw.) • 2 x ULN • ALT: 2 x ULN • Gesamtbilirubin: 1,5 x ULN 13. Früherer oder aktueller bösartiger Tumor (kein Rezidiv seit mind. 5 Jahren war zulässig). 14. Patient hatte innerhalb von 4 Wo. vor den Voruntersuchungen eine Erythrozytentransfusion oder einen chirurgischen Eingriff und eine augenärztliche Operation, die als anämiefördernd angesehen wurde, erhalten. 15. Patient hatte sich einer Nierentransplantation unterzogen. 16. Patient hatte eine Vorgeschichte der Behandlung mit Roxadustat oder hatte an dieser Studie teilgenommen. 17. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder klinischen Studie nach dem Inverkehrbringen (einschließlich der eines medizinischen Geräts) innerhalb von 12 Wo. vor der Einholung der Einwilligungserklärung. 18. Patient ist vom Sponsor oder von Auftragsforschungsinstituten (CROs), Standortmanagement-Organisationen (SMOs) oder Studienzentren, die an dieser Studie beteiligt sind, angestellt. 19. Andere Patienten, die vom Prüfer oder Unterprüfer als nicht für die Studie geeignet erachtet wurden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 71 Zentren in Japan.

<table>
<tr>
<td>5</td>
<td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td>
<td>
Roxadustat (Prüfsubstanz)
Der Prüfarzt oder Zweitprüfarzt verschrieb Roxadustat auf der Grundlage der anfänglichen Konversionsdosis, die durch das Web-CRF mitgeteilt wurde, bei Patienten, die randomisiert oder dem referentiellen Arm von Roxadustat zugeordnet waren. Die anschließende Dosisanpassung wurde im Web-CRF auf der Grundlage der Dosisanpassungsregeln verwaltet. Die Dosis wurde auf der Grundlage des in das Web-CRF eingegebenen Hb-Wertes bestimmt. Der Prüfarzt oder Zweitprüfarzt verschrieb Roxadustat auf der Grundlage der vom Web-CRF angegebenen Dosis.
Patienten, die randomisiert wurden oder dem referentiellen Arm zugewiesen wurden, erhielten Roxadustat bis zu 52 Wo. lang dreimal wöchentlich in Übereinstimmung mit den aufgeführten Kriterien:

Die erste Dosis wurde am Tag oder am nächsten Tag nach der Verschreibung eingenommen. Im Falle der Einnahme der ersten Dosis am Tag der Verschreibung wurde vor der Dosierung bestätigt, dass die Tests und Beurteilungen in Wo. 0 abgeschlossen waren.
Die Patienten nahmen das Studienmedikament während des gesamten Verabreichungszeitraums in 2- oder 3-Tages-Intervallen (Montag-Mittwoch-Freitag, Dienstag-Donnerstag-Samstag usw.; die Dosierungstage mussten konstant bleiben). Nur für die Dosis bei der 24-Wo.-Visite wurde das Medikament vom Tag vor der 24-Wo.-Visite bis zur Durchführung der Tests und Bewertungen bei der 24-Wo.-Visite eingenommen.
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Phosphatbindern (Bixalomer, präzipitiertes Calciumcarbonat, Lanthancarbonathydrat, Eisen(III)-citrathydrat usw.) mussten die Patienten Roxadustat mind. 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach der Einnahme des Phosphatbinders einnehmen.

<u>Dosierung und Verabreichung</u>
Die Anfangsdosis wurde auf der Grundlage der durchschnittlichen wöchentlichen Dosis des Patienten von rHuEPO oder Darbepoetin alfa während 4 Wo. vor der Registrierung für Patienten bestimmt, die rHuEPO oder Darbepoetin alfa als Vorbehandlung erhalten hatten. Für Patienten, die Epoetin beta pegol erhalten hatten, wurde die Anfangsdosis durch die durchschnittliche Dosis des Patienten pro 4 Wo. während 8 Wo. vor der Registrierung bestimmt.
<table>
<tr><th>rHuEPO (IE/Wo.)</th><th>Darbepoetin alfa (µg/Wo.)</th><th>Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)</th><th>Roxadustat (mg(Zeit)</th></tr>
<tr><td>< 4.500</td><td>< 20</td><td>≤ 100</td><td>70</td></tr>
<tr><td>≥ 4.500</td><td>≥ 20</td><td>> 100</td><td>100</td></tr>
</table>
<u>Dosisanpassungsregeln</u>
Für die Wo. 4 - 48 galten folgende Anpassungsregeln:
Dosiserhöhungen um einen Dosisschritt (↑) und Dosissenkungen um einen Dosisschritt (↓) sind pro Dosisschritt vorgegeben.
</td>
</tr>
</table>

Dosisanpassungen wurden wie folgt auf die folgenden Dosisstufen festgelegt: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200, 250 und 300 mg.

Die Dosis wurde so angepasst, dass der Hb-Wert innerhalb des Zielbereichs (10,0 bis 12,0 g/dl) gehalten werden konnte:

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)[a]	**Hb-Wert in der betreffenden Wo.**		
	< 10,5	**≥ 10,5 - < 11,5**	**> 11,5 - ≤ 12,5**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung
≥ -1,0 bis ≤ 1,0	↑	Keine Veränderung	↓
> 1,0	Keine Veränderung	↓	↓

1. Eine Entscheidung darüber, ob eine Dosisanpassung vorgenommen werden sollte oder nicht, wurde bei jeder geplanten Visite ab Wo. 4 getroffen, wenn sowohl der Hb-Wert in der betreffenden Wo. als auch die Änderung der Hb-Werte von vor 4 Wo. für die betreffende Wo. (Differenz zwischen den Hb-Werten in der betreffenden Wo. und den 4 Wo. davor) die in der vorherigen Tabelle definierten Kriterien erfüllten.
2. Wenn bei der niedrigsten Dosis eine Dosisreduktion oder bei der höchsten Dosis eine Dosiserhöhung erforderlich war, musste die Dosis gleichbleiben.
3. Die Dosis für jeden Patienten durfte nicht auf mehr als 3,0 mg/kg erhöht werden.
4. Wenn eine Dosiserhöhung oder -senkung durchgeführt wurde, musste die angepasste Dosis mind. 4 Wo. lang gleichbleiben.

<u>Zu jedem Zeitpunkt, wenn Hb-Wert ≥ 12,5 g/dl gilt:</u>

- Dosierung wird gestoppt.
- Wiederaufnahme der Dosierung, wenn Hb < 11,0 g/dl bei einer Dosis, die um einen Schritt reduziert wird

<u>Wenn Hb-Wert unter 9 g/dl gilt:</u>

- Dosis wird um einen Schritt erhöht.

<u>Dosisanpassung bei exzessiver Hämatopoese</u>

Wenn der Hb-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um mehr als 2,0 g/dl anstieg, musste die Dosis um einen Schritt reduziert werden. Wurde eine Dosisanpassung auf der Grundlage einer übermäßigen Hb-Erhöhung vorgenommen, musste die angepasste Dosis mind. 4 Wo. lang gleichbleiben.

Darbepoetin alfa (Vergleichssubstanz)

Die initiale Dosis wurde auf der Grundlage der durchschnittlichen wöchentlichen Dosis des Patienten von rHuEPO oder Darbepoetin alfa während der 4 Wo. vor der Registrierung für Patienten bestimmt, die in den Darbepoetin-alfa-Arm randomisiert wurden. Das Konvertierungsschema ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>rhuEPO (IE/Wo.)</th><th>Darbepoetin alfa (µg/Wo.)</th><th>Vergleichssubstanz (Darbepoetin alfa) (µg/2 Wo.)</th></tr>
<tr><td>≤ 1.500</td><td>< 11,25</td><td>15</td></tr>
<tr><td>> 1.500 - < 6.000</td><td>≥ 11,25 - < 22,5</td><td>30</td></tr>
<tr><td>≥ 6.000</td><td>≥ 22,5 - < 37,5</td><td>60</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 37,5 - < 52,5</td><td>90</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 52,5 - < 75</td><td>120</td></tr>
<tr><td>-</td><td>≥ 75</td><td>180</td></tr>
</table>
<u>Dosisanpassungsregeln</u>
Für die Wo. 4 – 22 galten folgende Anpassungsregeln:
Dosisanpassungen wurden wie folgt auf die folgenden Dosisstufen festgelegt: 15, 30, 60, 90, 120 und 180 µg.
Bei der planmäßigen Visite nach Wo. 4 wurde die Dosis anschließend angepasst, um den Hb im Zielbereich (10,0 - 12,0 g/dl) zu halten. Wenn der Hb-Wert in der betreffenden Wo. über 11,5 g/dl lag, musste die Dosis um einen Schritt reduziert werden. Wenn der Hb-Wert in der betreffenden Wo. unter 10,5 g/dl lag, musste die Dosis um eine Stufe erhöht werden.
Wenn der Hb-Wert über 12,5 g/dl lag, wurde die Dosierung ausgesetzt und dann wieder aufgenommen, wenn der Hb-Wert unter 11,0 g/dl lag, und zwar in einer um eine Stufe reduzierten Dosis. Bei einem Dosierungsstopp bei 15 µg, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung die gleiche Dosis verwendet.
Wenn bei der niedrigsten Dosis der Vergleichssubstanz eine Dosisreduktion oder bei der höchsten Dosis des Komparators eine Dosiserhöhung erforderlich war, musste die Dosis gleichbleiben, da eine Anpassung der Vergleichssubstanz-Dosis nicht durchgeführt werden konnte.
Wenn eine Dosisanpassung vorgenommen wurde, musste die angepasste Dosis mind. 4 Wo. lang gleichbleiben.
</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>
<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u>
• Veränderung der Hb-Werte gegenüber der Baseline während der Evaluationsperiode (Evaluationsperiode: Wo. 18 bis 24). Der Hb-Zielwert wurde auf 10,0 bis 12,0 g/dl festgelegt.
<u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>
• Durchschnittliche Hb-Werte der Wo. 18 bis 24.
• Erhaltungsrate des angestrebten Hb-Wertes (Rate der Patienten, die den durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl für die Wo. 18 bis 24 erreichen).
• Anteil der Patienten, die den Hb-Zielwert (10,0 bis 12,0 g/dl) in jeder Wo. erreichen.
• Änderung der Hb-Werte von der Baseline zu jeder Wo..
• Anteil der Messpunkte, die Hb-Zielwert (10,0 bis 12,0 g/dl) von Wo. 18 bis 24 erreichen.
• Hämatokrit, Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, Gesamteisenbindungskapazität (TIBC), löslicher
</td></tr>
</table>

		Transferrin-Rezeptor (sTfR), Transferrin-Sättigung (TSAT) und Retikulozyten-Hämoglobingehalt (CHr) • QoL-Umfrage (SF-36, EQ-5D-5L, WPAI:ANS und FACT-An) <u>Endpunkte für die Langzeitverabreichung (nur referentieller Behandlungsarm):</u> • Durchschnittliche Hb-Werte der Wo. 44 bis52. • Änderung der durchschnittlichen Hb-Werte gegenüber der Baseline für die Wo. 44 bis 52. • Erhaltungsrate des Hb-Zielwerts (Rate der Patienten, die den durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl für die Wo. 44 bis 52 erreichen). • Anteil der Messpunkte, die den Hb-Zielwert (10,0 bis 12,0 g/dl) von Wo. 44 bis 52 erreichen. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Vitalparameter (Blutdruck, Pulsfrequenz). • Körpergewicht. • Unerwünschte Ereignisse. • 12-Kanal-Elektrokardiogramm. • Laborwerte (ausgenommen Hb, Hämatokrit, Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr). • Ophthalmologische Untersuchung (funduskopische Fotografie, optische Kohärenztomographie [OCT], Sehschärfe) (nur bei Patienten, die vor der Konversion rHuEPO oder Darbepoetin alfa als ESA verwenden). Die Studie bestand aus drei Studienabschnitten: • Pre-Screening-Periode: bis zu 10 Wo.. • Screening-Periode: bis zu 4 Wo. • Behandlungszeitraum: bis zu 52 Wo.. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Tag 1 (Wo. 0) • Zweiwöchentlich (± 3 Tage) in Wo. 0 bis 24. • Vierwöchentlich (± 3 Tage) in Wo. 24 bis 28. • Direkt zum Behandlungsende
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Bestätigung der Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Darbepoetin alfa für die durchschnittliche Hb-Änderung von Baseline während des Auswertungszeitraums (Wo. 18 bis 24) als primärer Endpunkt, wurde die Testpower für die untere Grenze des 95 %-KI in der Differenz zwischen Roxadustat und Darbepoetin alfa, welche die Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl überschreitet, berechnet und simuliert. Die Stichprobengrößen von 103 Patienten in jedem Arm, die 90 % Testpower für die durchschnittliche Hb-Änderung von Baseline während des Auswertungszeitraums sicherstellt,

		wurde aus der Anzahl der Bestätigungen der Nichtunterlegenheit mit Zufallszahlen berechnet, die 10.000-mal auf der Normalverteilung unter Annahme von einer Veränderung von 0,0 g/dl für Roxadustat und 0,25 g/dl für Darbepoetin alfa, sowie einer Standardabweichung in den beiden Armen von 1,10 g/dl, generiert wurden. Unter der Annahme einer Abbruchrate von etwa 20 % im PPS, sollten jeweils 130 Patienten randomisiert werden, um deren Behandlung von rHuEPO oder Darbepoetin alfa auf Roxadustat und Darbepoetin alfa zu wechseln. Als Referenzarm, der nicht in das primäre Analyseset aufgenommen werden sollte, waren 65 Patienten geplant, die für die Konversion von einer Behandlung mit Epoetin beta pegol zu Roxadustat in einer Referenzgruppe aufgenommen werden sollten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Sponsor beauftragte die EPS Corporation (Japan) mit der Zuweisung der Patienten. Diese wurde über das Patientenregistrierungszentrum der EPS Corporation durchgeführt. Das Patientenregistrierungszentrum randomisierte den Patienten, der rHuEPO oder Darbepoetin alfa als ESA verwendet, vor der Umstellung auf einen Roxadustat-Behandlungsarm oder Darbepoetin alfa-Behandlungsarm, wenn die Registrierung angenommen wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die dynamische Zuteilung wurde unter Verwendung einer Biased-Coin-Methode für die fünf folgenden Faktoren stratifiziert: • Studienzentrum. • Durchschnittliche Hb-Werte (weniger als 11,0 g/dl und 11,0 g/dl oder mehr) der beiden letzten Punkte kurz vor der Registrierung. • ESA-Dosis kurz vor der Registrierung (rHuEPO: weniger als 4500 IE/Wo. und 4500 IE/Wo. oder mehr; Darbepoetin alfa: weniger als 20 µg/Wo. und 20 µg/Wo. oder mehr). • Frühere oder gleichzeitige vaskuläre Netzhauterkrankung* (vorhanden oder nicht vorhanden). • Diabetes mellitus (vorhanden oder nicht vorhanden). *Bezieht sich auf Netzhautblutung, Glaskörperblutung, nicht-proliferative diabetische Retinopathie, proliferative diabetische Retinopathie, Makulaödem, retinalen Venenverschluss und retinalen Arterienverschluss.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Die Randomisierung erfolgte durch das Patientenregistrierungssystem der EPS Corporation.

	Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das Patientenregistrierungssystem der EPS Corporation.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysen zur Wirksamkeit</u> *Veränderung der Hb-Werte gegenüber der Baseline während der Evaluationsperiode (Evaluationsperiode: Wo. 18 bis 24). Der Hb-Zielwert wurde auf 10,0 bis 12,0 g/dlfestgelegt.* Die Veränderung der Hb-Werte gegenüber der Baseline wird basierend auf dem PPS mittels MMRM analysiert. Die Effizienz wird ausgesprochen, wenn das 2-seite 95%-KI des durchschnittlichen Hb-Wertes im Evaluierungszeitraum innerhalb des Bereichs von 10,0 - 12,0 g/dl im Roxadustat-Arm liegt. *Durchschnittliche Hb-Werte der Wo. 18 bis 24.* Die durchschnittlichen Hb-Werte wurden basierend auf dem FAS analysiert. Im referentiellen Roxadustat-Arm wurden die Veränderungen der Werte mittels deskriptiver Statistik beschrieben und ein 95%-KI bestimmt. Im randomisierten Roxadustat-Arm wurde die Differenz zwischen den durchschnittlichen Hb-Werten und ihrem 95%-KI berechnet. Für den vergleichenden Darbepoetin alfa-Arm wurde das PPS verwendet und die durchschnittlichen Hb-Werte unter Verwendung von Mittelwert, Standardfehler und 95%-KI analysiert. *Erhaltungsrate des angestrebten Hb-Wertes (Rate der Patienten, die den durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl für die Wo. 18 bis 24 erreichen).* Die Erhaltungsrate des angestrebten Hb-Wertes wurde basierend auf dem FAS bestimmt. Im referentiellen Roxadustat-Arm ist der Nenner der Erhaltungsquote die Anzahl der Patienten, die Beobachtungen über den durchschnittlichen Hb-Wert haben oder die Anzahl der Patienten im FAS. Das 95%-KI der Erhaltungsrate wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Im

		randomisierten Roxadustat-Arm wurde die Differenz der Erhaltungsraten und deren 95%-KI mit Hilfe einer normalen Annäherung mit Kontinuitätskorrektur berechnet. *Anteil der Patienten, die den Hb-Zielwert (10,0 bis 12, g/dl) in jeder Wo. erreichen.* Der Anteil der Patienten wurde basierend auf dem FAS analysiert. Im referentiellen Roxadustat-Arm ist der Nenner die Anzahl der Patienten, die bei Kontrollvisiten diese Werte aufwiesen. Die 95%-KI der Anteile wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Im randomisierten Roxadustat-Arm wurde die Differenz in den Proportionen und deren 95%-KI durch normale Annäherung mit Kontinuitätskorrektur bei den Kontrollvisiten berechnet. *Änderung der Hb-Werte von der Baseline zu jeder Wo..* Die Änderung der Hb-Werte wurde basierend auf dem FAS analysiert. Im referentiellen Roxadustat-Arm wurden die Veränderungen durch deskriptive Statistiken nach den Kontrollvisiten zusammengefasst. Im randomisierten Roxadustat-Arm wurde die Differenz in der Änderung des Hb-Wertes und das 95%-KI nach den Kontrollbeuchen berechnet. *Anteil der Messpunkte, die den Zielwert des Hb-Wertes (10,0 bis 12,0 g/dl) von Wo. 18 bis 24 erreichen.* Der Anteil der Messpunkte wurde basierend auf dem FAS analysiert. Im referentiellen Roxadustat-Arm sind diese durch deskriptive Statistiken zusammengefasst und der 95%-KI berechnet worden. Für den randomisierten Roxadustat-Arm wurde die Differenz der Anteile und deren 95%-KI berechnet. *Hämatokrit, Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr.* Die Änderung der Werte wurde basierend auf dem FAS analysiert. Für den referentiellen Roxadustat-Arm wird jeder Parameter mittels deskriptiver Statistik beschrieben. *QoL-Umfrage (SF-36, EQ-5D-5L, WPAI:ANS und FACT-An).* Für die QoL-Umfragen wurde das FAS zur Analyse verwendet. Im referentiellen Roxadustat-Arm wurden Auswertungen zu SF-36, EQ-5D-5L, WPAI:ANS und FACT-An mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Im randomisierten Roxadustat-Arm wurden Änderungen im SF-36 (Unterpunktzahlen für Körperliche Funktionsfähigkeit und Vitalität), sowie im FACT-An mittels ANCOVA berechnet, sowie die Least squaers und 95%-KI dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Geschlecht • Alter • Baseline Hb-Wert • ESA-Dosis kurz vor der Registrierung • Hochsensitiv C-reaktives Protein • Frühere oder gleichzeitige retinale vaskuläre Erkrankung Diabetes mellitus • Anamnese der okulären Intervention (Fokal-Laser)

		• Anamnese der okulären Intervention (Panretinale Photokoagulation) • Anamnese der okulären Intervention (Vitrektomie) • Anamnese der okulären Intervention (Katarakt-Chirurgie/Phakoemulsifikation) • Anamnese der okulären Intervention (Andere) • Anamnese von Hypertonie • Mittlerer arterieller Blutdruck • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder Hypertension • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder vaskulärer Netzhauterkrankung • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder mittlerer arterieller Druck • Anamnese von Netzhauterkrankungen, die derzeitig medikamentös behandelt werden • Ferritin • Transferrinsättigung • Eisenabbau • eGFR • Frühere ESA-Medikation • Primäre Erkrankung der CKD • Verwendung von begleitenden Phosphatbindern (in der für die Berechnung der Anstiegsrate verwendeten Periode) Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Veränderung der Hb-Werte gegenüber der Baseline während der Evaluationsperiode (Evaluationsperiode: Wo. 18 bis 24). Der Hb-Zielwert wurde auf 10,0 bis 12,0 g/dlfestgelegt. o Basierend auf PPS, ANCOVA MI o Basierend auf PPS, PMM (Last mean Carried Forward) o Basierend auf PPS, PMM (Last Mean Carried Forward für randomisierten Roxadustat-Arm und MAR für Darbepoetin alfa)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie 1517-CL-0310 (Abbildung Anhang 4G-1660).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	Insgesamt wurden 163 Patienten randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Darbepoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat n = 132 • ITT: n = 132 Darbepoetin alfa: n = 131

	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• ITT: n = 131 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 131 (randomisiert) • Roxadustat: n = 71 (referentiell) • Darbepoetin alfa: n = 131 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat n = 106 (PPS) / 131 (FAS) • Darbepoetin alfa: n = 119 (PPS) / 131 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss (Abbildung Anhang 4G-1660).
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 12.01.2017 mit der Visite des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 260 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 263 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Studienarmen Roxadustat und Darbepoetin alfa randomisiert. Außerdem wurden weitere Patienten einem zweiten, nicht randomisierten Roxadustat-Arm zugeordnet. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 13.09.2019. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie nach Abschluss der Behandlung i. d. R. nicht nachbeobachtet. Alle UE, die während oder nach Abbruch der Studie auftraten, wurden weiter verfolgt, bis sie abgeklungen waren oder als nicht mehr klinisch bedeutsam eingestuft wurden, oder bis sie so weit chronisch wurden, dass sie vollständig charakterisiert werden konnten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 26.03.2020 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

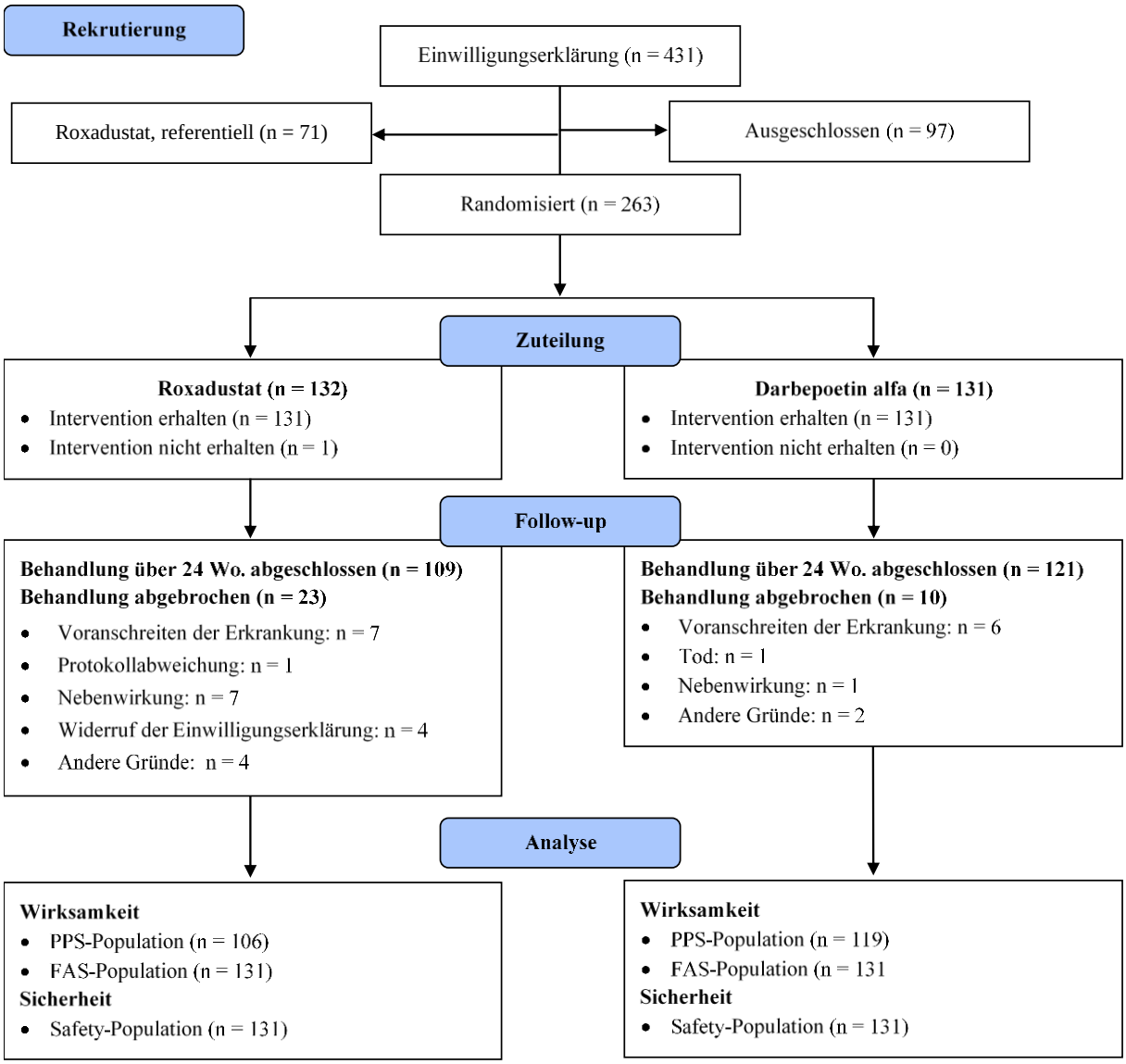


Abbildung Anhang 4G-1660: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0310

Tabelle Anhang 4G-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die HIMALAYAS-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um weltweit etwa 1.200 Patienten aus 149 Studienzentren zu rekrutieren, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat bei der Behandlung von Anämie bei Patienten mit inzidenter Dialyse (ID) zu bewerten. **Primäres Zielkriterium:** 1. Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa bei der Behandlung von Anämie bei Patienten mit ID. **Sekundäre Zielkriterien:** 1. Bewertung der Verwendung von iv Eisensubstitution mit Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa. 1. Bewertung der Wirkung von Roxadustat auf Serumlipidparameter im Vergleich zu Epoetin alfa. 2. Bewertung der Wirkung von Roxadustat auf den Blutdruck im Vergleich zu Epoetin alfa. 3. Bewertung der Zeit bis zum Erreichen einer Hb-Antwort im Vergleich zu Epoetin alfa.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase III mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 in den Studienarmen Roxadustat oder Epoetin alfa.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll datiert vom 31.05.2013; im Laufe der Studie gab es 4 Änderungen. Amendment 1 (global, 20.10.2014): Wesentliche Änderungen waren: • Erhöhung der Gesamtstichprobengröße und der Anzahl der Standorte, um dem Bedarf des globalen Programms zu entsprechen. • Die Regelnzur Dosis von Roxadustat, zu Anpassungen der Anfangsdosis und zu Dosisanpassungen wurden eingeführt, um eine konservativere Dosierung zu ermöglichen und die Dosisanpassungsregeln global zu vereinfachen. • Präzisierte Dosierung mit Epoetin alfa: spezifizierte Verwendung vorgefüllter Spritzen in anderen Ländern als den USA; erlaubte lokale Standarddosierung von EPO für Probanden mit PD. • Empfehlungen für die begleitende Verwendung von Phosphatbindern und Statinen hinzugefügt.

		• Es wurden spezifischere Anweisungen hinzugefügt, um die zusätzliche Verwendung von iv Eisensubstitution besser zu standardisieren. • Änderung der Formulierung bezüglich der ESA-Rescue-Kriterien für Probanden, die Roxadustat erhalten, um eine ZyklusESA-Rescue-Therapie zu ermöglichen. • Es wurde verdeutlicht, dass die dauerhafte Anwendung von Paracetamol verboten ist. • Modifizierte Eignungskriterien für Ferritin, TSAT und iv Eisenbeschränkungen, um dem Bedarf von Patienten gerecht zu werden, die zu Studienbeginn eisengesättigt waren; modifizierte Eignungskriterien, um dem Ermessen des Prüfarztes beim Ausschluss von Patienten mit abnormalen Laborparametern, die ein Sicherheitsrisiko hätten darstellen können, Rechnung zu tragen. • Reduzierung der Häufigkeit der Visiten, ohne die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit zu beeinträchtigen. • Für Patienten, die ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig beendeten, wurden Follow-Up-Anforderungen bis zum Ende der gesamten Studie hinzugefügt. • Zusätzliche Gründe für das Ausscheiden des Patienten hinzugefügt. • Folgende Tests und Beurteilungen wurden hinzugefügt: Kreatinin-Phosphokinase (CPK) wurde zum Zeitpunkt der Beurteilung des Leberfunktionstests (LFT) hinzugefügt, Schwangerschaftstest alle 12 Wo. sowie Gewicht und EKG alle 24 Wo. und Änderung der QoL-Erhebung von der Wo. 28 in die Wo. 36. • Die Endpunkte wurden modifiziert, um die Betonung auf die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu verstärken, und Endpunktdefinitionen, die subjektiv und schwer zu beurteilen waren, wurden sprachlich entfernt. • Angleichung der Analysemethoden an Änderungen der Endpunkte. • Festlegung, dass das SAP vor Ansammlung umfangreicher Daten abgeschlossen werden sollte. • Klärung der Definition von laborwertebezogenen unerwünschten Ereignissen (UE) • Es wurde hinzugefügt, dass der Schweregrad von UE nach den Kriterien der gemeinsamen Terminologie des nationalen Krebsinstituts (NCI) für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) klassifiziert werden würde. Amendment 2 (nur USA, 24.11.2015): Wesentliche Änderungen waren: • Das Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde dahingehend geändert, dass die Gesamtdauer der vorherigen effektiven ESA-Nutzung zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung ≤ 3 Wo. innerhalb der vorangegangenen 12 Wo. betragen darf. • Erhöhung der Anzahl der geplanten Anzahl an Patienten von 1.000 auf 1.200.

		• Erhöhung der Anzahl der geplanten Studienzentren von 300 auf 400. Amendment 3 (nur USA, 12.08.2016): Wesentliche Änderungen waren: • Modifizierung des Einschlusskriteriums Nr. 5, um die Anzahl der Werte von 3 auf 2 und die Anzahl der Tage zwischen den Probenahmen von 4 auf 2 Tage zu reduzieren; diese Änderung wurde eingeführt, um die Teilnahme von ID-Patienten mit schwerer Anämie zu verbessern, indem die Eignungsbeurteilung rationalisiert wurde, ohne die Hb-Anforderung für die Teilnahme zu ändern. • Es wurde ein Text hinzugefügt, um die Teilnahme von Patienten zu ermöglichen, die zu Hause eine HD erhalten, und es wurde klargestellt, dass die Verabreichung von Epoetin alfa gemäß USA-PI, SmPC oder der lokalen Standardversorgung erfolgt. • Der Zeitplan für die Neubewertung der TSAT- und Ferritin-Werte nach der letzten iv Eisensubstitution wurde überarbeitet, um ihn an die aktuelle klinische Praxis anzupassen. • Die Berichtszeiträume für UE wurden an die GCP/ICH-Richtlinien für die Meldung von UE angeglichen. • Die Definition der Hb-Baseline für Patienten in den USA, die unter Protokoll-Amendment 3 eingeschrieben waren, wurde hinzugefügt. • Es wurde eine Anleitung für die Verabreichung von Epoetin alfa an Patienten hinzugefügt, die eine ultraniedrig dosierte Therapie benötigen. Amendment 4 (global, 20.09.2017): Wesentliche Änderungen waren: • Die Teilnahme von Patienten, die die Dialyse kürzlich nach einer fehlgeschlagenen Nierentransplantation wieder aufgenommen hatten, wurde erlaubt. • Die Kriterien für das TSAT-, Ferritin-, Vitamin-B12- und Folat-Screening wurden überarbeitet, um die Erfolgsrate des Screenings zu verbessern, ohne die Patientenpopulation zu verändern. • Mehrere Ausschlusskriterien wurden modifiziert und klarer gefasst, um mehr ID-Patienten die Teilnahme zu ermöglichen und eine repräsentative Stichprobe von Dialysepatienten mit Zwischenfällen aus dem wirklichen Leben zu erhalten. • Die Dauer des Behandlungszeitraums wurde aktualisiert, um Patienten, die gegen Ende des gesamten Studienabschlusses aufgenommen wurden, eine Teilnahme von weniger als 52 Wo. zu ermöglichen. • Das Protokoll wurde geändert, um es an die neuen Standardarbeitsanweisungen (SOP) für den Umgang mit falsch eingeschriebenen Patienten, Empfängnisverhütung, Protokollabweichungen und Krankheitsverlauf anzupassen.

		• Es wurden Anweisungen für den Umgang mit exzessiver Hämatopoese hinzugefügt, um das Szenario eines verlängerten Dosierungsstopp und die Dosierung ultra-niedriger Dosierungen einzubeziehen. • Die Beschränkungen für iv Eisensubstitution wurden gelockert. • Es wurde klargestellt, dass die versehentliche Verabreichung einer ESA-Therapie oder die Verabreichung von ESA als Teil der Standardversorgung nicht als ESA-Rescue-Therapie gilt. • Die Zeitfenster für Visiten wurden erweitert, um unnötige Protokollabweichungen zu vermeiden. • Es wurde die Anweisung hinzugefügt, dass jedes Mal, wenn eine Hb-Messung mit HemoCue®/CritLine® oder einem anderen lokalen Labor durchgeführt wird, eine Hb-Messung im Zentrallabor durchgeführt werden muss. • Die Richtlinien zur Blutdruck- und Herzfrequenzmessung wurden modifiziert, um Flexibilität mit der klinischen Standardpraxis zu ermöglichen. • Die Bestimmung der Stichprobengröße im Hinblick auf den primären Endpunkt der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde geklärt. • Die potenzielle Interimsanalyse für die EMA wurde entfernt • Der Evaluierungszeitraum für zusätzliche Wirksamkeit wurde geändert, um ihn an andere ähnliche Protokolle im Phase-III-Programm anzugleichen. • Die Berechnung des Baseline-Hb-Wertes wurde geändert, um sie an das überarbeitete Einschlusskriterium Nr. 5 anzupassen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Alter des Patienten ist ≥ 18 Jahre. 2. Patient wurde über den investigativen Charakter dieser Studie informiert und hat seine schriftliche Einwilligungserklärung in Übereinstimmung mit den institutionellen, lokalen und nationalen Richtlinien erteilt. 3. Erhalt einer Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) bei nativer Nierenerkrankung im Endstadium für mind. 2 Wo. und maximal 4 Monate vor der Randomisierung. 4. HD-Zugang bestehend aus einer arteriovenösen (AV) Fistel, einem AV-Transplantat oder einem getunnelten (permanenten) Katheter; oder ein PD-katheter im Gebrauch. 5. Der Mittelwert der beiden jüngsten Prädialyse-Hb-Werte während der Screening-Periode, die im Abstand von mind. 2 Tagen ermittelt wurden, muss ≤ 10,0 g/dl betragen, wobei zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert eine Differenz von ≤ 1,0 g/dl besteht.

		Der letzte Hb-Wert muss innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung bestimmt worden sein. 6. Ferritin ≥ 100 ng/ml (≥ 220 pmol/l); Patienten während des Screenings mit einem Ferritinspiegel von <100 ng/ml (< 220 pmol/l), qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensubstitution (gemäß lokaler Standardversorgung), ohne dass Ferritin vor der Randomisierung erneut getestet werden muss. 7. Transferrin-Sättigung (TSAT) ≥ 20 %; Patienten während des Screenings mit einem TSAT-Spiegel < 20 %, qualifizieren sich nach Erhalt einer Eisensubstitution (gemäß lokaler Standardversorgung), ohne dass TSAT vor der Randomisierung erneut getestet werden muss. 8. Serumfolatspiegel, gemessen innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung ≥ unterer Grenzwert des Normalwerts (LLN); Patienten während des Screenings mit einem Folatspiegel im Serum < LLN, qualifizieren sich nach Erhalt eines Folatsupplements (gemäß lokaler Standardversorgung), ohne dass vor der Randomisierung ein erneuter Folattest durchgeführt werden muss. 9. Vitamin-B12-Spiegel im Serum, gemessen innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung > LLN; Patienten während des Screenings mit einem Vitamin B12-Spiegel < LLN, qualifizieren sich, ohne dass vor der Randomisierung eine erneute Messung des Vitamin B12-Spiegels durchgeführt werden muss. 10. Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3 × Obergrenze von normal (ULN) und Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × ULN. 11. Körpergewicht bis max. 160 kg (HD-Patienten: Trockengewicht). Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Die effektive Gesamtdauer vorheriger ESA-Einnahme musste ≤ 3 Wo. innerhalb der vorangegangenen 12 Wo. ab dem Zeitpunkt nach der Einholung der Einwilligungserklärung betragen. Spezifische Dosierungsempfehlungen, je nach Art der ESA, die innerhalb von 12 Wo. vor Beginn des Screenings iv oder sc injiziert wurden, lauteten wie folgt: <u>Kurzwirkende ESA (Epoetin alfa und Äquivalente)</u> • Iv: Bis zu 9 Dosen; die letzte EPO-Dosis war ≥ 2 Tage vor Beginn des Screenings. • Sc: Bis zu 3 Dosen; letzte EPO-Dosis war ≥ 1 Wo. (7 Tage) vor Beginn des Screenings <u>Darbepoetin</u> • Iv: Bis zu 3 Dosen; letzte Darbepoetin-Dosis war ≥ 1 Wo. (7 Tage) vor Beginn des Screenings

		• Sc: Bis zu 2 Dosen; letzte Darbepoetin-Dosis war ≥ 2 Wo. (14 Tage) vor Beginn des Screenings <u>Kontinuierlicher Erythropoietin-Rezeptor-Aktivator (CERA)</u> • Letzte CERA-Dosis (iv und sc) muss ≥ 4 Wo. (28 Tage) vor Beginn des Screenings betragen. 2. Iv Eisensubstitution: Es gab keine Einschränkung hinsichtlich von iv Eisensubstitution während des Screenings, vorausgesetzt, es wurde in Übereinstimmung mit dem lokalen Standardversorgung verabreicht. 3. Erythrozytentransfusion innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung. 4. Aktive, klinisch signifikante Infektion, die sich durch die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) > ULN und/oder Fieber in Verbindung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen der Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung manifestierte. 5. Vorgeschichte chronischer Lebererkrankungen (z. B. chronische infektiöse Hepatitis, chronische Autoimmunerkrankung der Leber, Zirrhose oder Fibrose der Leber). 6. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 7. Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Krampfanfall oder ein thromboembolisches Ereignis innerhalb eines Hauptgefäßes (ausgenommen vaskulärer Dialysezugang), z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie, innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung. 8. Unkontrollierte Hypertonie, nach Meinung des Prüfarztes (z. B. die eine Änderung der blutdrucksenkenden Medikation erforderte), die innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung auftrat. 9. Eine innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung durchgeführte renale bildgebende Methode, die auf die Diagnose oder den Verdacht eines Nierenzellkarzinoms (z. B. komplexe Nierenzyste der Bosniak-Klassifikation des Typs 2 oder höher) hinweist. 10. Patient hat eine Vorgeschichte mit bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren geheilt oder in Remission sind; kurativ resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* oder resezierte Kolon-Polypen. 11. Patient ist positiv für eines der Folgenden: Humanes Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder Anti-Hepatitis-C-Virus-Antikörper (Anti-HCVAb). 12. Chronische entzündliche Erkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirkte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Zöliakie), auch wenn sie sich derzeit in Remission befand.

		13. Bekannte, unbehandelte, proliferative diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem, Makuladegeneration oder retinale Venenverschlüsse (Patienten, die aus den oben genannten Gründen bereits blind waren, qualifizierten sich für die Teilnahme). 14. Bekannte Vorgeschichte eines myelodysplastischen Syndroms oder Multiplen Myeloms. 15. Bekannte erblich bedingte hämatologische Erkrankungen wie Thalassämie oder Sichelzellenanämie, reine Erythrozytenaplasie oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer chronischer Nierenerkrankung (CKD). 16. Bekannte Hämosiderose, Hämochromatose, Gerinnungsstörung oder ein hyperkoagulierbarer Zustand. 17. Organtransplantation: Patienten mit einer der folgenden Eigenschaften: a) Abstoßung eines transplantierten Organs innerhalb von 6 Monaten nach der Transplantation b) Derzeit auf hohe immunsuppressive Dosen (nach Ermessen des Prüfarztes) c) Vorgesehen für Organtransplantation. Hinweis: Auf einer Warteliste für eine Nierentransplantation zu stehen, ist nicht ausschließend. 18. Es wird erwartet, dass sich der Patient während der Studienzeit einer elektiven Operation unterzieht, die voraussichtlich zu einem signifikanten Blutverlust führen wird oder sich einer elektiven koronaren Revaskularisierung unterziehen wird. 19. Aktive oder chronische gastrointestinale Blutungen. 20. Jede vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem HIF-PHI. 21. Eisensubstitutionchelatbildnern innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung. 22. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf jede ESA. 23. Verwendung einer Prüfsubstanz oder einer Behandlung, Teilnahme an einer Prüfstudie oder Vorliegen eines erwarteten Übertragungseffekts einer Prüfbehandlung innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung. 24. Erwartete Anwendung von Dapson oder Androgenen in jeder Dosierung oder chronische Anwendung von Paracetaminophen oder Paracetamol > 2,0 g/Tag während der Studie. 25. Patient hat eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. 26. Patientinnen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie verhüten mit einer dualen Verhütungsmethode; Patienten mit Sexualpartnern im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung hatten, es sei denn, der Patient erklärte sich bereit zu verhüten. 27. Schwangere oder stillende Patientinnen. 28. Jede Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für einen Patient dieser Studie darstellt, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälscht

<table>
<tr><td></td><td></td><td>oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigt haben könnte.
* Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehören:
• Patientinnen: orales Kontrazeptivum, Depo-Progesteron oder Intrauterinpessar und eine Barrieremethode (Kondom oder Diaphragma)
• Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigem Alter: Barrieremethode, wenn nicht chirurgisch steril
Wenn ein Patient vorzeitig abbrach, wurde die Verhütungsmethode nach der endgültigen Verabreichung des Studienmedikaments 12 Wo. lang praktiziert. Schwangerschaft, spontaner oder therapeutischer Schwangerschaftsabbruch oder Ereignisse im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft sollten auf einem speziellen Formular gemeldet werden.
Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multizentrische Studie, 149 Zentren in 18 Ländern: Argentinien, Bulgarien, Belarus, Brasilien, Chile, Kolumbien, Korea, Lettland, Mexiko, Malaysia, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Thailand, Taiwan, Ukraine und USA.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Die in Frage kommenden Patienten wurden über das interaktive Web-basierte Dialogsystem (IWRS) im Verhältnis von 1:1 randomisiert, um entweder Roxadustat oder Epoetin alfa (aktive Kontrolle) zu erhalten. Die erste Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte am Tag 1 (Wo. 0).
<u>Roxadustat (Prüfsubstanz)</u>
Roxadustat wurde von FibroGen, Inc. als rot-überzogene, ovale Tabletten zur oralen Verabreichung in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert.
<u>Dosierung und Verabreichung</u>
Roxadustat wurde an Patienten mit Anweisungen zur Selbstverabreichung der Tabletten für jeden Dosierungstag ausgegeben. Die Tabletten wurden als Ganzes mit Trinkwasser bei Raumtemperatur geschluckt. Die Dosierung erfolgte an jedem Tag ungefähr zur gleichen Zeit. Die dreimal wöchentlich eingenommenen Studienmedikamentendosen (TIW) wurden im Abstand von mind. 2 und höchstens 4 Tagen verabreicht. Die Dosierungstage blieben während der gesamten Studie konstant. Roxadustat wurde während des gesamten Behandlungszeitraums oral TIW verabreicht, es sei denn, ein Patient benötigte < 20 mg TIW (d. h. < 60 mg pro Wo.), um den Hb-Wert in der Erhaltungsphase aufrechtzuerhalten. Dann wurde die Dosierungshäufigkeit schrittweise reduziert (z. B. TIW auf zweimal wöchentlich [BIW], BIW auf einmal wöchentlich [QW], QW auf alle 2 Wo. [Q-2 Wo.]).
Die anfängliche Roxadustat-Dosis basierte auf einem abgestuften, gewichtsabhängigen Dosierungsschema:
<table>
<tr><td>Studienmedikament
(Dosierungsfrequenz)</td><td>Geringes Gewicht
≤ 70,0 kg</td><td>Hohes Gewicht
(> 70,0 - 160,0 kg)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Roxadustat (TIW)	70 mg	100 mg

Dosisanpassungsregeln

Alle Dosisanpassungen sowie die Beurteilungen der übermäßigen Hämatopoese basierten auf Hb-Werten unter Verwendung eines Point-of-Care-Gerätes wie HemoCue® oder CritLine®. Für den Fall, dass sich der Hb-Wert des Zentrallabors bei Vor-Ort-Visite signifikant vom Wert des Point-of-Care-Gerätes unterschied und die Entscheidung zur Dosisanpassung auf der Grundlage des HemoCue®/CritLine®-Wertes neu überdacht wurde, wurde, falls möglich, der medizinische Monitor kontaktiert.

Dosisanpassungen erfolgten in 2 getrennten Dosierungsphasen der Studie: der Korrekturphase und der Erhaltungsphase:

- Korrekturphase: Ziel der Korrekturphase war es, den Hb-Wert von der Baseline auf den Hb-Zielwert zu erhöhen. Diese Phase war für jeden Probanden unterschiedlich lang. Die Bestimmung der Hb-Antwort und des Übergangs von der Korrekturphase zur Erhaltungsphase der Studie basierte auf dem Hb-Wert des Zentrallabors.
- Erhaltungsphase: Ziel der Erhaltungsphase war die Aufrechterhaltung der Hb-Werte nach der anfänglichen Korrektur.

Jede Phase folgte eindeutigen Anpassungsregeln:

Hb-Änderung ggü. vor 4 Wo.	**Korrekturphase (Hb g/dl)**	**Erhaltungsphase (Hb g/dl)**			**Jederzeit**
	Hb < 11,0 (Zentral-labor)[a]	**Hb <10,5**	**Hb 10,5 – 11,9**	**Hb 12,0 – 12,9**	**Hb ≥13,0**
< - 1,0	↑	↑	↑	Keine Ver-änderung	Dosis aus-setzen bis Hb < 12,0[b]
-1,0 - 1,0	↑	↑	Keine Veränder-ung	↓	
> 1,0	Keine Ver-änderung	Keine Veränder-ung	↑	↓	

a: Der Übergang von der Korrekturphase zur Erhaltungsphase erfolgte, sobald der Hb-Wert des Zentrallabors ≥ 11 g/dl und ≥ 1 g/dl vom Ausgangswert betrug.

b: Fortführung der Medikamentengabe bei einer Dosis, die um 2 Dosisstufen reduziert wurde und wöchentliche Überwachung des Hb-Wertes bis die Dosierungen wieder aufgenommen wurden. Bei Patienten, die die Dosis über einen längeren Zeitraum gehalten haben und die einen stabilen (d. h. nicht abnehmenden) Hb-Wert hatten, hat der Prüfarzt nach eigenem Ermessen weniger häufige Visiten geplant. Jedes Mal, wenn der Hb-Wert über HemoCue®/CritLine®/lokales Labor bestimmt wurde, wurde auch ein Hb-Wert des Zentrallabors ermittelt.

Dosisanpassungen wurden wie folgt auf die folgenden Stufen voreingestellt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 und 400 mg.

Die maximale Dosis betrug 3,0 mg/kg pro Dosis oder 400 mg Gesamtdosis, je nachdem, was niedriger war.

Die Überprüfung der Dosisanpassung erfolgte in Wo. 4 und danach in Abständen von jeweils 4 Wo., außer im Falle einer übermäßigen. In diesem Fall können die Dosen jederzeit angepasst worden sein. In solchen Fällen wurden Dosisanpassungsüberprüfungen in 4-Wo.-Intervallen wieder aufgenommen. Wenn zum Beispiel der Hb-Wert des

		Probanden von Wo. 1 bis Wo. 3 um > 2,0 g/dl anstieg, wurde die Dosis des Patienten in Wo. 3 um einen Dosisschritt reduziert. Die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgte dann 4 Wo. später in Wo. 7. Wenn das Dosisanpassungsintervall auf eine Wo. ohne Studienvisite fiel (beginnend mit Wo. 4), wurde die Dosisanpassungsüberprüfung bei der nächsten geplanten Studienvisite durchgeführt, wenn bei der vorherigen Visite keine Dosisanpassung erforderlich war. Wenn z. B. die Visite eines Patienten für die Wo. 6 und 8 geplant war und die Dosisanpassung in Wo. 7 erfolgen sollte, hätte die Dosisanpassung bei der Visite in Wo. 8 bewertet werden müssen. Angesichts der Komplexität bei der Roxadustat-Dosisanpassung und der Notwendigkeit, die verschiedenen klinischen Parameter bei der Roxadustat-Dosis-Titration zu berücksichtigen, wurde es nicht als Protokollabweichung betrachtet, wenn Patienten aufgrund ihrer klinischen Umstände dosiert wurden, unabhängig davon, ob dies mit den Roxadustat-Dosisanpassungsrichtlinien übereinstimmte oder nicht, es sei denn, es bestand ein Zusammenhang mit übermäßiger Hämatopoese (z. B, Hb ≥ 13 g/dl, was ein Aussetzen der Dosis erforderte) oder eine Überdosierung, die definiert war als eine Dosis, die die maximale Roxadustat-Dosis von 3,0 mg/kg pro Dosis oder 400 mg pro Verabreichung (je nachdem, welcher Wert niedriger war) überschritt. Bei Probanden, die Roxadustat erhielten, wurde es nicht als Protokollabweichung betrachtet, wenn während des Krankenhausaufenthaltes ESA verabreicht wurde, wenn Roxadustat während dieses Krankenhausaufenthaltes nicht erlaubt oder verfügbar war. <u>Übermäßige Hämatopoese</u> Für Patienten, die Roxadustat erhielten, wurden die folgenden Szenarien als exzessive Hämatopoese definiert: 1. Der Hb-Wert stieg innerhalb eines Zeitraums von 4 Wo. zu einem beliebigen Zeitpunkt um > 2,0 g/dl. Die Dosis wurde um 1 Dosisstufe reduziert. 2. Der Hb-Wert erreichte oder überschritt 13 g/dl. Die Dosierung wurde ausgesetzt und der Hb-Wert wöchentlich kontrolliert. Wenn der Hb-Wert < 12,0 g/dl betrug (bei USA-Patienten wurde der Hb-Wert aus dem Zentrallabor bevorzugt), wurde die Dosierung mit einer um 2 Dosisstufen reduzierten Dosis wieder aufgenommen. **Epoetin alfa (Vergleichssubstanz)** Das gesamte Epoetin alfa wurde aus kommerziellen Quellen an das Studienzentrum geliefert. Innerhalb der USA erhielten die Standorte kommerziell verfügbares Epoetin alfa; außerhalb der USA stellte FibroGen kommerziell verfügbares Epoetin alfa zur Nutzung durch die Standorte zur Verfügung. Bei Patienten, die Epoetin alfa erhielten, wurde ihr Hb-Wert innerhalb des von den Gesundheitsbehörden akzeptierten Zielbereichs aufrechterhalten: • Hb-Wert von 10 - 11 g/dl in den USA

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
• Hb-Wert von 10 - 12 g/dl in Ländern außerhalb der USA.
<u>Dosierung und Verabreichung:</u>
<table>
<tr><th>Studienmedikament (Dosierungsfrequenz)</th><th>Geringes Gewicht ≤ 70,0 kg</th><th>Hohes Gewicht (> 70,0 - 160,0 kg)</th></tr>
<tr><td>Epoetin alfa HD (TIW)</td><td colspan="2">Iv Dosierung nach Epoetin-alfa-Packungsbeilage oder -SmPC</td></tr>
<tr><td>Epoetin alfa PD/HHD (TIW)</td><td colspan="2">iv-Dosierung nach Epoetin-alfa-Packungsbeilage oder -SmPC oder lokaler Standardversorgung</td></tr>
</table>
In Ländern, in denen vorgefüllte Spritzen verwendet wurden, sollten die Anfangsdosis von Epoetin alfa und die Dosisanpassungen an die nächstliegende wöchentliche Dosis angenähert werden.
Bei Patienten mit HD wurde Epoetin alfa in einer Dosis von iv TIW gemäß Packungsbeilage der Vereinigten Staaten (USA-PI) oder Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von entsprechend geschultem Personal verabreicht. Bei Patienten, die eine ultraniedrige Dosis Epoetin alfa benötigen (z. B. ≤ 1.000 IE/ Wo.), kann die Häufigkeit der Verabreichung je nach lokaler Standardversorgung angepasst worden sein.
Bei Patienten mit HD oder PD, wurden die Epoetin-alfa-Dosen von entsprechend geschultem Personal, einschließlich des Patienten oder des Pflegepersonals, entsprechend dem USA-PI, dem SmPC oder der lokalen Standardversorgung verabreicht.
Angesichts der Komplexität bei der Anpassung der Epoetin-alfa-Dosis und der Notwendigkeit, die verschiedenen klinischen Parameter bei der Epoetin-alfa-Dosis-Titration zu berücksichtigen, wurde es nicht als Protokollabweichung betrachtet, wenn die Patienten nach der lokalen Standardversorgung dosiert wurden, unabhängig davon, ob dies mit dem USA-PI oder dem SmPC übereinstimmte oder nicht.
</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>
Für den USA-Zulassungsantrag (FDA) wurden die primären Wirksamkeitsendpunktanalysen anhand der intention-to-treat (ITT)-Population und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte in der FAS-Population (Full Analysis Set) durchgeführt. Für den Zulassungsantrag außerhalb der USA wurden die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunktanalysen für die Überlegenheit anhand der FAS-Population und die Wirksamkeitsanalysen für die Nicht-Unterlegenheit in der PPS-Population (Per-Protocol-Set) durchgeführt.
<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</u>
Die primären Wirksamkeitsendpunkte für die Studie wurden nach den Regionen USA und außerhalb der USA wie folgt definiert:
• <u>Einreichung in den USA (FDA):</u> Mittlere Änderung des Hb-Werts vom Ausgangswert auf den Durchschnittswert während der Evaluationsperiode, definiert als Wo. 28 bis Wo. 52.
• <u>Einreichung außerhalb der USA:</u> Anteil der Patienten, die bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mind. 5 Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung, ohne
</td></tr>
</table>

		Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor dem Hb Ansprechen, ein Hb Ansprechen erreichten. Ein Hb-Ansprechen wurde unter Verwendung von Werten des Zentrallabors definiert als: o Hb-Wert ≥ 11,0 g/dl und eine Erhöhung des Hb-Wertes von der Baseline um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert > 8,0 g/dl, oder o Ein Anstieg von Baseline um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert ≤ 8,0 g/dl Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Einreichung in den USA (FDA): Anteil der Patienten, die bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mind. 5 Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung, ohne Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor dem Hb Ansprechen, ein Hb Ansprechen erreichten. Ein Hb-Ansprechen wurde unter Verwendung von Werten des Zentrallabors definiert als: o Hb-Wert ≥ 11,0 g/dl und eine Erhöhung des Hb-Wertes von der Baseline um ≥ 1,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert > 8,0 g/dl, oder o Ein Anstieg von Baseline um ≥ 2,0 g/dl bei jedem Patienten mit Baseline Hb-Wert ≤ 8,0 g/dl • Einreichung außerhalb der USA: Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor dem Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde. Einreichungen in den USA und außerhalb der USA: • Die Zeit bis zum Erreichen des ersten Hb-Ansprechens, definiert durch den primären Endpunkt für außerhalb der USA oder den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die Einreichung in den USA. • Anteil der Expositionszeit der Patienten (Monate) mit Hb ≥ 10 g/dl während der Wo. 28 bis 52, und ähnliche Analyse für den Zeitraum zwischen den Wo. 28-36. • Veränderung zur Baseline des mittleren Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin der Wo. 12 bis 24. • Mittlere Veränderung des Hb-Wertes gegenüber der Baseline zwischen den Wo. 18 bis 24 bei Patienten, bei denen die Baseline des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) >ULN ist. • Durchschnittlicher monatliche iv Eisensubstitution pro Patienten während der Wo. 28 bis 52. • Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion während der Behandlung. • Mittlere Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Wo. 8 bis 12. • Zeit bis zur ersten Erhöhung des Blutdrucks (definiert als systolischer BP [sBP] ≥ 170 mmHg und sBP-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert ≥ 20 mmHg, oder diastolischer BP [dBP] ≥ 110 mmHg und dBP-Anstieg

		gegenüber dem Ausgangswert ≥ 15 mmHg) während der Wo. 28-52. <u>Sicherheitsendpunkte</u> • Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten UE und behandlungsbedingten schwerwiegenden UE • UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und klinisch signifikante Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline. • Vitalparameter, EKG-Parameter und klinische Laborwerte Obwohl die Ergebnisse nicht im CSR enthalten sind, erfolgte die Sicherheitsinterpretation auf der Grundlage von Analysen zusammengesetzter Endpunkte, die aus vorab spezifizierten und bewerteten Ereignissen abgeleitet wurden. Diese wurden im Rahmen des Roxadustat-Phase III-Programms über mehrere Studien hinweg gepoolt. Die Mitglieder eines unabhängigen Adjudikationsausschusses, die verblindet für die Behandlungszuweisung waren, entschieden über die folgenden Ereignisse in mehreren Phase-III-Studien. • Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, instabile Angina Pectoris, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, hypertensive Notfälle, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrombose. • Sicherheitsanalysen auf der Grundlage dieser beurteilten Ereignisse wurden über mehrere Studien hinweg gebündelt. Die Analysen der zuerkannten Ereignisse wurden in den gepoolten SAP detailliert aufgeführt. Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten: • Screening-Periode: bis zu 6 Wo.. • Behandlungszeitraum: Die Behandlungsdauer ist für jeden einzelnen Patienten variabel, mit einer minimalen Behandlungsdauer von 52 Wo. und einer maximalen Behandlungsdauer von bis zu etwa 3 Jahren nach der Randomisierung des letzten Patienten. • Follow-Up: 4 Wo.. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Tag 1 (Wo. 0). • Wöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 1 bis 4. • Zweiwöchentlich (± 4 Tage) in Wo. 6 bis 24. • Vierwöchentlich (± 4 Tage) in Wo. 28 bis Behandlungsende (EOT) • Zum Behandlungsende oder Visite bei vorzeitigem Abbruch (EOT) (± 7 Tage) <u>Erhebungszeitpunkte im Follow-Up:</u> • Zum Studienabschluss (EOS) (4 Wo. nach EOT). Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen haben, schlossen die EOT- und EOS-Visite ab und wurden - sofern ihre Einwilligungserklärung nicht zurückgezogen wurde - bis zum Studienabschluss weiterhin auf kardiovaskuläre Ereignisse von Interesse, den Vitalstatus und Krankenhausaufenthalte untersucht. Diese Probanden wurden

		gebeten, alle 3 - 6 Monate zu Studienvisiten zurückzukehren oder telefonisch erreichbar zu sein.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen in den geplanten Analysen** • neuer Endpunkt Hb-Änderung von BL zum Durchschnittsniveau während der Wo. 18 bis 24 für Patienten mit BL hsCRP > ULN • neuer Endpunkt Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion • Änderung des Endpunktes Zeit bis zur ersten Verschlechterung von Bluthochdruck in den Wo. 28 bis 52. Ein Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 20 mmHg systolisches Blut Druck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder eine Erhöhung von BL von ≥15 mmHg diastolischen Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg während der Behandlung. • Anteil der Patienten, unabhängig von der Rescue-Therapie, mit Hb ≥ 10 g/dl, gemittelt über die Wo. 28 bis 52. Der Behandlungsvergleich für den Anteil der Patienten, unabhängig von der Rescue-Therapie, mit Hb ≥ 0 g/dl während der Wo. 28 bis 52 wurde mit dem Miettinen & Nurminen-Ansatz unter Berücksichtigung von Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren: 1. Geographische Region (USA vs. außerhalb der USA) 2. Screening Hb-Werte (≤ 8.0 g/dl vs. > 8.0 g/dl) 3. kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre/thromboembolische Anamnese (ja vs. nein). Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn die Untergrenze des 2-seitigen 95 %-KI für die Behandlungsdifferenz bei den Responder-Raten (Roxadustat minus Epoetin alfa) größer als -15 % war. Probanden, die ohne Daten für die Bewertung aus der Studie austraten, wurden als Non-Responder behandelt. • Durchschnittliche monatliche iv Eisensubstitution während der Wo. 28 bis 52 Die durchschnittliche monatliche iv Eisensubstitution während der Behandlungsperiode wurde für monatliche Intervalle (definiert als 4 Wo.) berechnet. Die durchschnittliche monatliche Eisensubstitution während der Wo. 28 bis 52 wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung der nicht-parametrischen Methode (rank ANCOVA) anstelle der parametrischen ANCOVA aufgrund der Datenverteilung verglichen. Die Überlegenheit wurde deklariert, wenn der p-Wert < 0,05 war. • Zeit bis zur ersten Exazerbation des Bluthochdrucks Von Wo. 28 bis 52 geändert auf Wo. 1 bis 52. • Hämoglobin-Langzeiterhaltung Die durchschnittlichen Veränderungen des Hb-Wertes, gemittelt über 8 Behandlungswochen in den Wo. 96-104, wurden nicht mit den gleichen multiplen Imputationsmethoden analysiert, wie beim primärem

		Wirksamkeitsendpunkt bei der Einreichung in den USA. Stattdessen wurde die mittlere Veränderung des Hb-Wertes mit dem zuvor beschriebenen MMRM-Modell analysiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf den primären Endpunkten für die Einreichung in den USA (FDA) und die Einreichung in Regionen außerhalb der USA. Im Verlauf dieser Studie, die parallel zu anderen Phase-III-Studien durchgeführt wurde, sollten bis zu 1.200 Patienten in die Sicherheitsbewertung von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa bei CKD-Patienten mit Dialyse < 6 Monate aufgenommen werden. Die endgültige Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten basierte auf der Rekrutierungsrate anderer Roxadustat-Phase-III-Studien mit Dialysepatienten, um den Zeitrahmen des Programms zu optimieren und so genügend gesicherte Sicherheitsdaten über alle Dialysestudien hinweg zu generieren. Mit mind. 600 Patienten lieferte die Studie mind. 99 % Testpower zum Nachweis der statistischen Nicht-Unterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt für die Einreichung bei der USA-Gesundheitsbehörde (FDA) (d. h. insbesondere die Hb-Veränderung vom Ausgangswert auf den Durchschnittswert während des von Wo. 28 bis Wo. 52 definierten Auswertungszeitraums). Dabei wurde eine Differenz (Roxadustat minus ESA) von -0,30 g/dl, eine Nichtunterlegenheitsspanne für diese Differenz von -0,75 g/dl und eine Standardabweichung von 1,25 g/dl angenommen. Dieser Endpunkt wurde unter Verwendung der ITT-Population für die Einreichung in den USA (FDA) analysiert. Die Studie lieferte mind. 99 % Power zum Nachweis der statistischen Nicht-Unterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt außerhalb der USA (d. h. insbesondere der Anteil der Probanden, die bei 2 aufeinander folgenden Visiten in den ersten 24 Wo. der Behandlung ein Hb-Ansprechen erzielten, ohne eine Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor dem Hb-Ansprechen). Dabei wurde sowohl für Roxadustat als auch für Epoetin alfa eine Ansprechrate von 80 % angenommen, um die primäre Wirksamkeitsanalyse zu unterstützen (d. h. ein Vergleich der Ansprechrate von Roxadustat und Epoetin alfa ohne Unterlegenheit), wobei für diese Differenz eine Nichtunterlegenheitsspanne von -15 % angenommen wurde (Roxadustat minus Epoetin alfa).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Interimsanalyse wurde initial geplant jedoch bereits frühzeitig (Amendment 2) vom Zeitpunkt der MAA-Einreichung abhängig gemacht und mit Amendment 4 gestrichen, und somit nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives Sprach- und Webantwortsystem (IXRS) in einem Verhältnis von 1:1, verteilt auf die Studienarme Roxadustat und Epoetin alfa.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird für die folgenden drei Faktoren stratifiziert: • Geografische Region (USA vs. außerhalb der USA). • Screening Hb-Werte (≤ 8 g/dl vs. > 8 g/dl). • Kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre/thromboembolische Anamnese (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives Sprach- und Webantwortsystem (IXRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives Sprach- und Webantwortsystem (IXRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Für den Zulassungsantrag in den USA (FDA) wurden Analysen zu den primären Wirksamkeitsendpunkten anhand der ITT-Population und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte anhand der FAS-Population durchgeführt. Für den Zulassungsantrag außerhalb der USA wurden die Analysen zu den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten für die Überlegenheit anhand der FAS-Population und die Wirksamkeitsanalysen für die Nicht-Unterlegenheit anhand der PPS-Population durchgeführt. Der Bewertungszeitraum ist definiert als der Evaluierungszeitraum ab dem Analysedatum der ersten Dosiseinnahme bis zu 7 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder der EOT-Visite, je nachdem, was

		zuerst eintritt. Dieser Zeitraum wird als Bezugszeitraum für die Zeit bis zu Ereignisanalysen in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte verwendet, sofern nicht anders angegeben. *Mittlere Änderung des Hb-Werts vom Ausgangswert auf den Durchschnittswert während der Evaluationsperiode, definiert als Wo. 28 bis Wo. 52 (USA, FDA).* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) zur Überlegenheits- und Nichtunterlegenheitsanalyse wird auf Basis des ITT-Analysesets ausgewertet. Dieser Endpunkt stellt gleichzeitig einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt außerhalb der USA dar. Für diese Region wird die Überlegenheitsanalyse anhand des FAS und die Nichtunterlegenheitsanalyse anhand des PPS ausgewertet. Hämoglobinwerte unter dem Einfluss einer Rescue-Therapie werden für die Primäranalyse nicht zensiert. Die Veränderung zur Baseline, unabhängig von einer Rescue-Therapie, wird mittels adjustiertem ANCOVA mit multipler Imputation für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA in einem *a priori* definierten Sequenzverfahren berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Anteil der Patienten, die bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mind. 5 Tagen während der ersten 24 Wo. der Behandlung ein Hb-Ansprechen erreichten, ohne innerhalb von 6 Wo. vor dem Hb-Ansprechen eine Rescue-Therapie hatten (außerhalb der USA).* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt außerhalb der USA wird auf Basis des PPS ausgewertet. Dieser Endpunkt stellt gleichzeitig einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die Einreichung in den USA dar. Für diese Region wird die Überlegenheits- und die Nichtunterlegenheitsanalyse anhand des FAS durchgeführt. Es wird ein zweiseitiges 95 %-KI für die Differenz von 2 Responder-Raten (Roxadustat minus Epoetin alfa) auf der Grundlage des Miettinen & Nurminen-Ansatzes unter Berücksichtigung von Behandlungs- und Stratifikationsfaktoren berechnet. Diese Nullhypothese wird zurückgewiesen, wenn die Untergrenze des 95 %-KI größer als -15 % ist. Patienten, die die Studie ohne Daten für die Bewertung abgebrochen haben, werden als Non-Responder behandelt. *Anteil der Expositionszeit der Patienten (Monate) mit Hb ≥10 g/dl während der Wo. 28-52, und ähnliche Analyse für den Zeitraum zwischen den Wo. 28-36.* Der Anteil der Expositionszeit der Patienten wird basierend auf dem FAS mittels ANCOVA-Modell analysiert. Die Überlegenheit wurde erklärt, wenn die untere Grenze der 2-seitigen 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa (Roxadustat - Epoetin alpha) über 0 lag. *Mittlere Veränderung zur Baseline des Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin der Wo. 12 bis 24.*

		Die Veränderung zur Baseline wird basierend auf dem FAS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen Darbepoetin alfa berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. Die Überlegenheit wird ausgesprochen, wenn die obere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa (Roxadustat minus Epoetin alfa) kleiner als 0 ist. *Mittlere Veränderung des Hb-Wertes gegenüber der Baseline zwischen den Wo. 18-24 bei Patienten, bei denen die Baseline des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) >ULN ist.* Die Mittlere Veränderung des Hb-Wertes wird für die Einreichung in den USA basierend auf dem FAS und für Einreichung in außerhalb der USA basierend auf dem PPS und FAS mit Hilfe des ANCOVA-MI auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit hin analysiert. Die Nichtunterlegenheitsspanne wird als Differenz von -0,75 festgelegt. *Durchschnittlicher monatlicher iv Eisensubstitution pro Patienten während der Wo. 28-52.* Der durchschnittliche monatliche Eisensubstitution wird für die Einreichung in den USA und außerhalb der USA basierend auf dem FAS mit Hilfe des ANCOVA auf Überlegenheit hin analysiert. Überlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI der Differenz zwischen Epoetin alfa und Roxadustat 0 überschreitet *Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion während der Behandlung.* Die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion wird für die Einreichung in den USA basierend auf dem FAS und für Einreichung in außerhalb der USA basierend auf dem PPS und FAS mit Hilfe des Cox-schen Regressionsmodells hin analysiert. Die Nichtunterlegenheitsspanne für die Differenz zwischen den Gruppen betrug 1,8 und die Überlegenheitsspanne für die Differenz zwischen den Gruppen 1. *Mittlere Veränderung zur Baseline des MAP in den Wo. 8 bis 12.* Die mittlere Veränderung des MAP zur Baseline wird für die Einreichung in den USA basierend auf dem FAS und für Einreichung in außerhalb der USA basierend auf dem PPS und FAS mit Hilfe des MMRM-Models hin analysiert. Die Nicht-Unterlegenheitsspanne für den Unterschied zwischen den Gruppen betrug 1 mmHg. Die Überlegenheit wurde erklärt, wenn die obere Grenze der 2-seitigen 95 %-KI der Differenz der LS-Mittelwerte zwischen Roxadustat und EPO (Roxadustat - EPO) unter 0 lag. *Zeit bis zur ersten Erhöhung des Blutdrucks* Die Zeit bis zur ersten Erhöhung des wird für die Einreichung in den USA basierend auf dem FAS und für Einreichung in außerhalb der USA basierend auf dem PPS und FAS und mit Hilfe des Cox‘schen Regressionsmodells -Models berechnet. Die Nicht-Unterlegenheitsspanne für die Differenz zwischen den Gruppen betrug 1,8 und die Überlegenheitsspanne für die Differenz zwischen den Gruppen 1. Die Probanden wurden

		zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Blutdrucks zensiert, wenn kein Blutdruckanstieg auftrat.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Altersgruppe • Geschlecht • Region • Baseline Hb-Wert • Baseline Eisenstatus • Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen • Baseline CRP-Wert Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Mittlere Änderung des Hb-Werts vom Ausgangswert auf den Durchschnittswert während der Evaluationsperiode, definiert als Wo. 28 bis Wo. 52. o basierend auf ITT, ANCOVA mit multiplen Imputationen o basierend auf ITT, ANCOVA-MI mit für die Rescue-Therapie zensiertem Hämoglobin o basierend auf ITT, MMRM o basierend auf ITT, PMM-Last Mean Carried Forward o basierend auf ITT, PMM -Baseline Carried Forward (nur Roxadustat) o basierend auf ITT, PMM –Baseline Carried Forward (Both Groups)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie HIMALAYAS (Abbildung Anhang 4G-1661)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1.043 Patienten randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Epoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat n = 522 • ITT: n = 522 Epoetin alfa: n = 521 • ITT: n = 521 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 522 • Epoetin alfa: n = 517 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: USA • Roxadustat: n = 522 • Epoetin alfa: n =521

		Außerhalb USA • Roxadustat: n = 490 • Epoetin alfa: n = 468
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss (Abbildung Anhang 4G-1661).
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 11.02.2014 mit der Visite des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 1.200 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 1.043 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Studienarmen Roxadustat und den Epoetin alfa randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 21.09.2017.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 21.09.2017 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

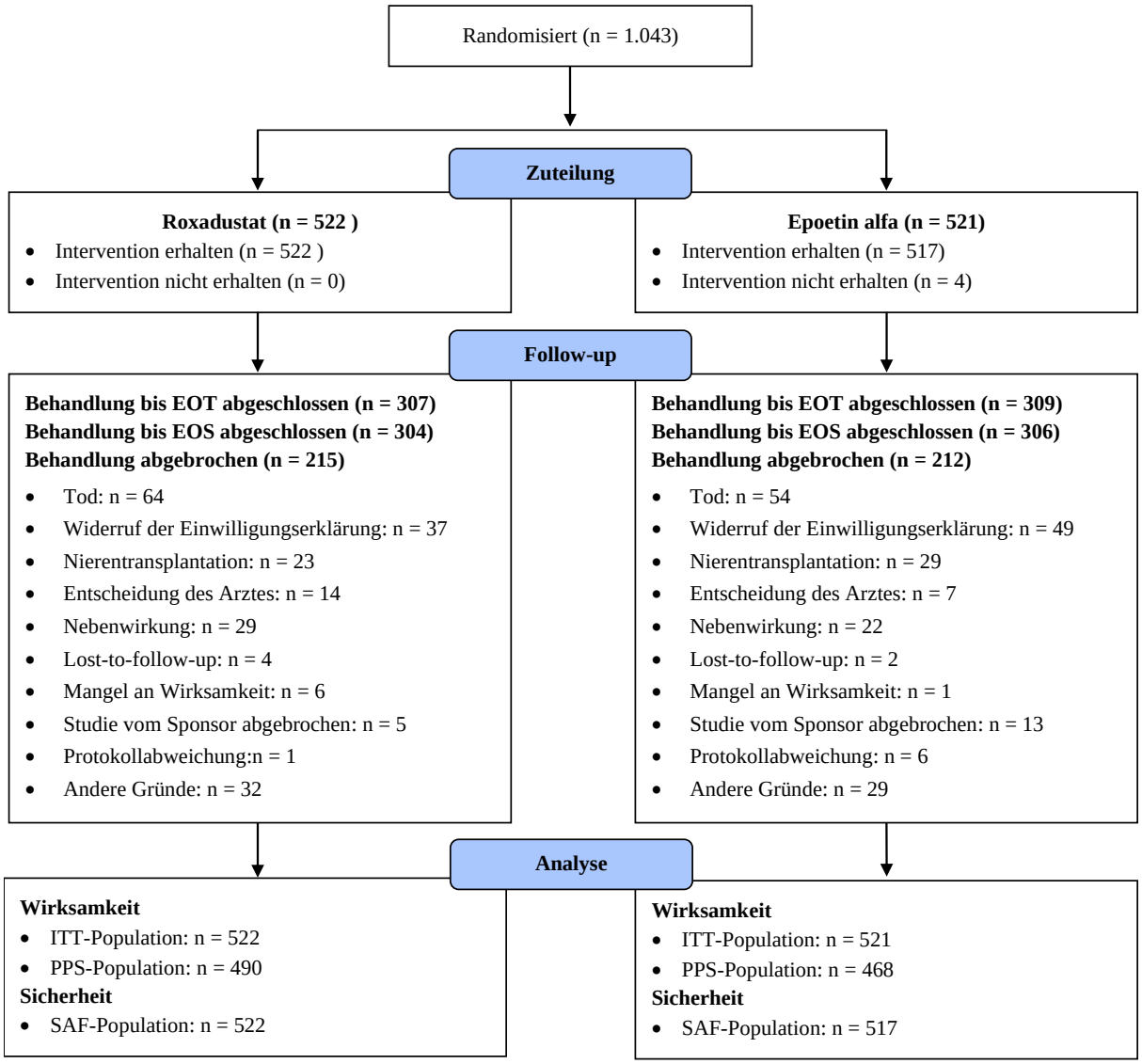


Abbildung Anhang 4G-1661: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie HIMALAYAS

Tabelle Anhang 4G-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ROCKIES (D5740C00002)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die ROCKIES-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um etwa 2.000 Patienten aus etwa 250 Studienzentren weltweit zu rekrutieren. Die Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Roxadustat zur Behandlung von Anämie in dialysepflichtigen (HD (HD) oder peritoneale Dialyse (PD)) Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) untersuchen. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa bei der Therapie der Anämie bei dialysepflichtigen (DD) Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD). 2. Beitrag von kardiovaskulären Sicherheitsdaten zu den studienübergreifenden gepoolten Sicherheitsanalysen im Phase-III-Studienprogramm. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Bewertung der Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa basierend auf hämatologischem Ansprechen und Hb-Wert im Verlauf der Studie. 2. Bewertung des Effektes von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa auf LDL-Cholesterin. 3. Bewertung der Wirksamkeit von Roxadustat basierend auf hämatologischem Ansprechen in Patienten mit Entzündung. 4. Bewertung der Notwendigkeit von iv-Eisensubstitution in Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden im Vergleich zu Epoetin alfa. 5. Bewertung der Notwendigkeit von Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie in Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden im Vergleich zu Epoetin alfa. 6. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Roxadustat.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase III mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde in keinem Land vorgelegt, v2.0 (21.05.2014) wurde nur in den Vereinigten Staaten (USA) vorgelegt, v3.0 (22.08.2014) wurde in Ländern außerhalb der USA vorgelegt. Es gab ein globales Amendment zu Protokoll v4.0 (26.09.2014, nur USA oder außerhalb der USA). Protokoll v5.0 enthielt nur

		administrative Änderungen (neue Studienprotokollvorlage). Nur in den USA gab es ein Protokoll v6.0 (09.08.2016). Es gab 3 weitere Amendments: zu Protokoll v7.0 (10.05.2017, außerhalb der USA), zu Protokoll v7.0 (24.08.2017, nur USA) und Protokoll v8.0 (19.09.2018, global). Änderung nach Randomisierung: Amendment 1, Protokoll v4.0 (26.09.2014, nur USA): • Aktualisierung der Dosierung Anpassung der Dosierung und Dosis von Roxadustat:120-mg-Startdosis und Streichung der Dosisstufen 120 mg und 350 mg. Die Dosierung wurde vereinfacht, um das Risiko eines Fehlers des Verschreibenden/Patienten zu reduzieren und einen langsamen, stetigen Hb-Anstieg bis zum gewünschten Bereich von 11±1 g/dl und dessen Aufrechterhaltung zu gewährleisten. Die Dosisobergrenze wurde von weniger als 3,5 mg/kg oder 400 mg auf 3,0 mg/kg oder 400 mg reduziert. Die Dosisobergrenze wurde gesenkt, da eine zusätzliche Modellierung/Simulation zeigte, dass diese Dosis • Studienziele • Einschlusskriterien Nr. 5 und Nr. 6: Ferritin erhöht auf ≥ 100 ng/ml und TSAT erhöht auf ≥ 20 % um Eisensättigung vor der Randomisierung in Übereinstimmung mit der Standardversorgung zu fördern. • Ausschlusskriterien , um die Rekrutierung von Patienten zu verbessern. Nr. 3 gelöscht. Nr. 9 von bosniakischer Kategorie 2 in 2-F geändert. Nr. 10 fügte eine Definition der unkontrollierten Hypertonie bei Dialysepatienten hinzu. Nr. 13 fügte hinzu, "die als Hauptursache für Anämie bestimmt ist". • Begleitmedikation Empfehlung für orale Eisensubstitution hinzugefügt, entsprechend Standardversorgung. Für iv Eisensubstitution änderten sich die Ferritin-/TSAT-Grenzwerte von < 30 ng/ml/< 5 % auf < 100/< 20, um iv Eisensubstitution abzusetzen, wenn kein Eisenmangel mehr vorliegt, entsprechend der Leitlinien und Standardversorgung. • Begleitmedikationen Erklärung hinzugefügt, dass die klinische Beurteilung nicht auf Eisenmangel oder Blutungen hindeuten sollten. Erklärung hinzugefügt, dass die Rescue-Therapie abgebrochen werden sollte, wenn Hb > 9 g/dl oder nach Abschluss eines 4-Wo.-Zyklus, je nachdem, was zuerst eintritt, und dass ein Zyklus der Rescue-Therapie vor dem endgültigen Abbruch der Prüfsubstanz erlaubt ist. Rescue-Therapie sollten Patienten vorbehalten bleiben, die nicht auf Prüfsubstanzen, orale und iv Eisenpräparate

		ansprechen und die keinen akuten Blutverlust haben, der mit einer Transfusion behandelt werden sollte. Erklärung zur Rescue-Therapie mit verschiedenen Erythropoetin-Analoga bei mit Epoetin alfa behandelten Personen hinzugefügt, um so viele Patienten wie möglich mit Prüfsubstanz zu behandeln. • SAF Die Zensierung wurde aus der Definition entfernt. Als Sensitivitätsanalyse sollte eine Analyse, der nach Abbruch der Prüfsubstanz oder Beginn der Dialyse zensierten Population, durchgeführt werden. • Pharmakokinetik Änderung von 3 ml in 4 ml, um Laborstandards widerzuspiegeln. • Begleitmedikamente Text zu Statinen ersetzt: "Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Roxadustat war die Exposition gegenüber dem Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitor (Statin) um das 2- bis 3-fache erhöht. Die Prüfärzte sollten diese Wechselwirkung und die Informationen zur lokalen Verschreibung bei der Entscheidung über die geeignete Statindosis für einzelne Patienten berücksichtigen und dabei die Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit, anderer begleitender Medikamente sowie der Nieren- und Leberfunktion berücksichtigen. Die Ziele der lipidsenkenden Behandlung sollten wie klinisch indiziert beibehalten werden. Die empfohlenen maximalen Tagesdosen von Statin sind: Simvastatin 20 mg, Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 10 mg, Pravastatin 40 mg, Fluvastatin 40 mg (20 mg bei eGFR < 30), Pitavastatin 2 mg (1 mg bei eGFR < 30)". *In-vitro*-Studien wiesen auf ein inhibitorisches Potenzial von Roxadustat für die Transporter OATP1B1 und BCRP hin, so dass formale Studien zur Wechselwirkung mit Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin durchgeführt wurden. Als vorläufige Ergebnisse vorlagen, wurde der Abschnitt zur Begleitmedikation des CSP aktualisiert: Simvastatin - 2-facher Anstieg der C_{max} und AUC Atorvastatin - 1,3-facher Anstieg der C_{max}, 2-facher Anstieg der AUC Rosuvastatin - 4-facher Anstieg der C_{max}, 3-facher Anstieg der AUC. Das CSP enthielt bereits die maximal empfohlenen Statin-Dosen auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten; die Rosuvastatin-Exposition bei Verabreichung von Roxadustat war höher als vorhergesagt, so dass die maximal empfohlene Rosuvastatin-Dosis von 20 mg auf 10 mg täglich reduziert wurde. Um eine Unterbehandlung von Patienten mit hohem CV-Risiko zu vermeiden, die möglicherweise randomisiert mit Placebo behandelt werden, wurden die Prüfärzte gebeten, diese Interaktion im Zusammenhang mit lokalen Verschreibungsinformationen und Lipidrichtlinien zu betrachten. Die Empfehlungen für Pravastatin,

		Pitavastatin und Fluvastatin basierten auf der vorhergesagten Exposition, da mit diesen Medikamenten keine klinischen Studien durchgeführt wurden. • Begleitmedikamente Aufnahme eines Textes über Phosphatbinder. Zusätzlich zu den neuen Statin-Daten zeigten vorläufige Ergebnisse einer Arzneimittelinteraktionsstudie mit Sevelamer-Karbonat und Kalziumacetat eine um 40 % bis 50 % verringerte Roxadustat-Exposition bei gleichzeitiger Verabreichung. • Statistische Analysen Wechsel von ANCOVA zu MMRM, da von der FDA für die Wirksamkeitsanalyse gefordert, da der Einbezug von Patienten, die vor der 28. Wo. abgebrochen haben, nicht als akzeptabel angesehen wurde. • Primärer Wirksamkeitsendpunkt Text hinzugefügt: "Bei Patienten, die kein MACE-Ereignis erleben, wird die Zeit bis zum Ereignis beim EOT-Visite für Analysen zensiert, die sowohl auf der SAF-Population als auch auf der FAS-Population basieren", aufgrund der ITT-Analyse. • Analyse von Sekundärvariablen Textpassagen entfernt "Time-to-first-iv-Eisensubstitution wird analog zur Time-to-first-Rescue-Therapie analysiert. Für diesen Endpunkt wird das FAS verwendet" und "Die Time-to-first-Dosierung-von-Erythropoetin-Analoga als Rescue-Therapie wird analog Time-to-first-Rescue-Therapie analysiert (Komposit). Für diesen Endpunkt wird das FAS verwendet", um Revision des Managements von iv Eisensubstitution abzubilden, welches an Leitlinien und aktuelle Standardversorgung angepasst wurde. Amendment 1, Protokoll v4.0 (26.09.2014, außerhalb der USA): • Begleitmedikamente Text zu Statine ersetzt: "Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Roxadustat war die Exposition gegenüber dem Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitor (Statin) um das 2- bis 3-fache erhöht. Die Prüfärzte sollten diese Wechselwirkung und die Informationen zur lokalen Verschreibung bei der Entscheidung über die geeignete Statindosis für einzelne Patienten berücksichtigen und dabei die Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit, anderer begleitender Medikamente sowie der Nieren- und Leberfunktion berücksichtigen. Die Zielwerte der lipidsenkenden Behandlung sollten wie klinisch indiziert beibehalten werden. Die empfohlenen maximalen täglichen Statin-Dosen sind: Simvastatin 20 mg, Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 10 mg, Pravastatin 40 mg, Fluvastatin 40 mg (20 mg, wenn eGFR < 30), Pitavastatin 2 mg (1 mg, wenn eGFR < 30)". *In-vitro*-Studien wiesen auf ein inhibitorisches Potenzial von Roxadustat für die Transporter OATP1B1 und BCRP

		hin, so dass formale Studien zur Wechselwirkung mit Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin durchgeführt wurden. Als vorläufige Ergebnisse vorlagen, wurde der Abschnitt zur Begleitmedikation des CSP aktualisiert: Simvastatin - 2-facher Anstieg der C_{max} und AUC Atorvastatin - 1,3-facher Anstieg der C_{max}, 2-facher Anstieg der AUC Rosuvastatin - 4-facher Anstieg der C_{max}, 3-facher Anstieg der AUC. Das CSP enthielt bereits die maximal empfohlenen Statin-Dosen auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten; die Rosuvastatin-Exposition bei Verabreichung von Roxadustat war höher als vorhergesagt, so dass die maximal empfohlene Rosuvastatin-Dosis von 20 mg auf 10 mg täglich reduziert wurde. Um eine Unterbehandlung von Patienten mit hohem CV-Risiko zu vermeiden, die möglicherweise randomisiert mit Placebo behandelt werden, wurden die Prüfärzte gebeten, diese Interaktion im Zusammenhang mit lokalen Verschreibungs-informationen und Lipidrichtlinien zu betrachten. Die Empfehlungen für Pravastatin, Pitavastatin und Fluvastatin basierten auf der vorhergesagten Exposition, da mit diesen Medikamenten keine klinischen Studien durchgeführt wurden. • Begleitmedikamente Aufnahme eines Textes über Phosphatbinder. Zusätzlich zu den neuen Statin-Daten zeigten vorläufige Ergebnisse einer Arzneimittelinteraktionsstudie mit Sevelamer-Karbonat und Kalziumacetat eine um 40 % bis 50 % verringerte Roxadustat-Exposition bei gleichzeitiger Verabreichung. Protokoll v6.0 (09.08.2016, nur USA): • Einschluss-/Ausschlusskriterien für Patienten mit inzidenter Dialyse Nr. 3 Die Dauer der vor Studieneintritt erhaltenen Dialyse änderte sich auf ein Minimum von 2 Wo. und ein Maximum von 4 Monaten vor der Randomisierung. Nr. 4 Es wurde hinzugefügt, dass die 2 Hb-Werte des Zentrallabors, die während der Screening-Periode gemessen wurden, < 10,5 g/dl betragen mussten. Nr. 24 Die Dauer der vorherigen ESA-Behandlung änderte sich zum Zeitpunkt der Einverständnisgungserklärung auf ein Maximum von 3 Monaten. Zur weiteren Förderung der Rekrutierung und Repräsentation von inzidenten Dialysepatienten in den USA für die gepoolte Analyse im Roxadustat-Phase-III-Programm. • Schätzung der Stichprobengröße Die Zahl der notwendigen Studienteilnehmer wurde auf etwa 2.000 angehoben, um eine ausreichende Anzahl an bewertbaren CV-Ereignissen bei DD-CKD-Patienten in dem Phase III-Programm sicherzustellen. • Behandlungsdauer

		Die Studiendauer wurde auf bis zu 4 Jahre verlängert, um eine ausreichende Anzahl an bewertbaren CV-Ereignissen bei DD-CKD-Patienten in dem Phase-III-Programm zu ermöglichen. Protokoll v7.0 (10.05.2017, außerhalb der USA): • Studienziele Das folgende primäre Wirksamkeitsziel wurde hinzugefügt: "Evaluierung der Wirksamkeit von Roxadustat für die Behandlung von Anämie bei CKD-Patienten in der Dialyse", mit einem entsprechenden Schätzer. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Schätzung der Stichprobengröße • Die Zahl der Studienteilnehmer stieg auf etwa 2.000, um eine ausreichende Anzahl an bewertbaren CV-Ereignissen bei dialysebehandelten CKD-Patienten in dem Phase III-Programm sicherzustellen. Behandlungsdauer Es wurde hinzugefügt, dass die voraussichtliche Dauer der Behandlung auf bis zu 4 Jahre geschätzt wird, um der Verlängerung der Studie im Q1 2018 Rechnung zu tragen. • Im gesamten CSP Verlängerung der Studie im 1. Quartal 2018, um Randomisierung weitere inzidenter Dialysepatienten zu ermöglichen. • Einschlusskriterien für Patienten mit inzidenter Dialyse Nr. 3 Die Dauer der vor Studieneintritt erhaltenen Dialyse änderte sich auf ein Minimum von 2 Wo. und ein Maximum von 4 Monaten vor der Randomisierung. Zur weiteren Förderung der Rekrutierung und Repräsentation von inzidenten Dialysepatienten in den USA für die gepoolte Analyse im Roxadustat-Phase-III-Programm. • Dosis und Dosierungsschema von Epoetin alfa Absatz über die Selbstanwendung von Prüfsubstanz gestrichen, da die Patienten die Dialyse in einigen Zentren zu Zeiten erhielten, in denen das Personal des Zentrums nicht anwesend sein konnte. • Schätzer für Analysen Primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden getrennt und präzisiert. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern.

		Protokoll v7.0 (24.08.2017, nur USA): • Studienziele Der folgende primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt: "Evaluierung der Wirksamkeit von Roxadustat für die Behandlung von Anämie bei CKD-Patienten in der Dialyse" mit einem entsprechenden Schätzer. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Einschlusskriterium #4 Text geändert, um die Hb-Screening-Kriterien für Patienten mit einem Erythropoetin-Analogon zu lockern. Mehr Patienten mit inzidenter Dialyse sollen an der Studie teilnehmen können. • Schätzer für Analysen Primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden getrennt und präzisiert. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. Protokoll v8.0 (19.09.2018, global): • Primäre Wirksamkeitsendpunkte Vorheriger primärer Wirksamkeitsendpunkt und seine Schätzer sind für die USA-FDA vorgesehen. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. Ein zweiter, für die EMA bestimmter Schätzer (Hb-Veränderung von Baseline auf den durchschnittlichen Hb-Wert der Wo. 28 bis 36, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Bewertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde) wurde hinzugefügt. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Abbruch der Studienbehandlung Nr. 3 Überarbeitet, um Formulierungen aus früheren Versionen des CSP vor Version 6.0 (USA) und Version 7.0 (außerhalb der USA) zu verwenden, da die

		Einschlusskriterien dahingehend geändert wurden, dass sie inzidente Dialysepatienten nur für den Rest der Studie einschließen. • Statistische Methoden und Bestimmung der Stichprobengröße Text dahingehend überarbeitet, dass die Vorbereitung eines umfassenden SAP vor der Datenbanksperre (statt vor der ersten Randomisierung) erfolgen sollte, zur Angleichung mit dem Zeitplan für SAP-Finalisierungen in den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms. FAS umbenannt in "ITT-Analyse-Set", und den Text überarbeitet, um zu verdeutlichen, wie das Ereignis von Interesse in Bezug auf die Einstellung der Prüfsubstanz nach dem ITT-Prinzip gezählt wird. PPS: ein zusätzliches Kriterium wurde hinzugefügt ("Patienten, die mind. 8 Wo. Studienbehandlung erhalten"), die Zensurregeln für Patienten mit einer erheblichen Protokollabweichung wurden präzisiert und die Behandlungsgruppen, zu denen die PPS-Patienten gehören, festgelegt. FAS: neu geschaffener Abschnitt, der einen zusätzlichen Analysesatz ermöglicht. • Schätzer für Analysen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Der bisherige primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde für Analysen der USA-FDA bestimmt, und der Text wurde überarbeitet, um festzulegen, dass "Einzelheiten zur ANCOVA-MI im SAP bereitgestellt werden", und um die Details der Hb-Messungen zu klären. Ein weiterer primärer Wirksamkeitsendpunkt, der für die Analysen der EMA vorgesehen war, wurde in einem separaten Teil hinzugefügt. Endpunkt für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion oder ESA als Rescue-Therapie wurde zum explorativen Endpunkt geändert. Zusätzliche Endpunkte in Bezug auf Hb-Ansprechen, Lipidsenkung, Einsatz der Erythrozyten-Rescue-Therapie und iv Eisensubstitution wurden hinzugefügt. • Stratifikationsvariablen Abschnitt neu nummeriert und aktualisiert: Baseline Hb-Wert zur Liste der "Stratifizierungsvariablen" hinzugefügt, Umgang mit dem Baseline Hb-Wert beschrieben und die Definition der CV-Historie präzisiert, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. • Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Die primäre Wirksamkeitsvariable änderte sich wie folgt: Der Analysedatensatz wurde von FAS auf ITT geändert.

		• Analyse der sekundären Wirksamkeitsvariablen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Das PPS sollte für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Nichtunterlegenheit, die On-Treatment-Analyse für den Endpunkt der Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie und das ITT-Analysen für die übrigen Endpunkte verwendet werden. Time-to-event-Analysen, einschließlich time-to-first MACE+, time-to-first-CSE und time-to-first Rescue-Therapie (Komposit), wurden entfernt. Sechs zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden hinzugefügt (in Bezug auf Hb-Ansprechen, LDL-Cholesterin und Rescue-Therapie).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung liegt vor allen studienbezogenen Verfahren vor. 2. Alter des Patienten ist ≥ 18 Jahre bei Screening Visite 1. 3. Patient erhält bereits oder initiiert derzeit eine Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) zur Behandlung einer nativen Nieren ESRD seit mind. 2 Wo. und maximal 4 Monaten vor der Randomisierung. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, muss der Gefäßzugang über eine native arteriovenöse (AV) Fistel oder ein Implantat oder einen permanenten, getunnelten Katheter erfolgen. Bei Patienten, die eine PD erhalten muss ein funktionierender PD-Katheter vorhanden sein. Hinweis: Das ursprüngliche Kriterium war wie im Folgenden genannt (und wurde geändert, um im Weiteren die Einschreibung und Repräsentation von inzidenten Dialysepatienten für die gepoolte Analyse im Roxadustat Phase-III-Studienprogramm weiter zu unterstützen.): Patient erhält bereits oder initiiert derzeit eine Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) zur Behandlung einer nativen Nieren ESRD seit mind. 30 Tagen vor Visite 1. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, muss der Gefäßzugang über eine native arteriovenöse (AV) Fistel oder ein Implantat oder einen permanenten, getunnelten Katheter erfolgen. Bei Patienten, die eine PD erhalten muss ein funktionierender PD-Katheter vorhanden sein. 4. Zwei Hb-Werte des Patienten, die vom Zentrallabor während der Screening-Periode im Abstand von mind. 7 Tagen gemessen wurden, mussten < 12 g/dl bei Patienten betragen, die zur Zeit der Rekrutierung mit einem Erythropoietin-Analogon behandelt wurden, oder mussten < 10 g/dl bei Patienten betragen, die zu diesem Zeitpunkt nicht mit einem Erythropoietin-Analogon behandelt wurden.

		5. Patient hat bei Randomisierung einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml (beim Screening gemessen) 6. Patient hat bei Randomisierung eine Transferrin-Sättigung (TSAT) ≥ 20 %. 7. Patient hat bei Randomisierung einen Serumfolatspiegel ≥ Untergrenze des Normalwerts (LLN) (beim Screening gemessen). 8. Patient hat bei Randomisierung einen Serum-Vitamin-B12-Spiegel ≥ LLN (beim Screening gemessen). 9. Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase-Wert (AST) des Patienten sind bei Randomisierung ≤ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und Gesamtbilirubinwert (TBL) beträgt ≤ 1,5 x ULN (beim Screening gemessen). 10. Körpergewicht des Patienten (Postdialysegewicht) beträgt 45,0 kg bis maximal 160,0 kg. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeiter von AstraZeneca als auch für Mitarbeiter des Studienzentrums). 2. Frühere Randomisierung in der vorliegenden Studie. 3. Kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 4. Innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom, einen Schlaganfall, einen Anfall oder ein thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). 5. Vorgeschichte einer chronische Lebererkrankung (z. B. chronische infektiöse Hepatitis, chronische autoimmune Lebererkrankung, Leberzirrhose oder Leberfibrose). 6. Bekannte erbliche hämatologische Erkrankung wie Thalassämie oder Sichelzellenanämie, Vorgeschichte einer reinen Erythrozytenaplasie oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer der CKD. 7. Bekannter unbehandelter retinaler Venenverschluss oder bekannte unbehandelte proliferative diabetische Retinopathie (Risiko für retinale Venenthrombose). 8. Diagnose oder Verdacht (z. B. komplexe Nierenzyste gemäß Klassifikation nach Bosniak mit Typ 2F, 3 oder 4) auf ein Nierenzellkarzinom, wie auf renalem Ultraschall oder einer anderen geeigneten bildgebenden Methode diagnostiziert, während des Screenings innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung. 9. Unkontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt der Randomisierung (definiert als systolischer Blutdruck [BP] ≥ 180 mmHg oder diastolischer BP ≥ 100 mmHg bei wiederholten Messungen nach der Dialyse bei Hämodialyse-Patienten oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt bei Peritonealdialyse-Patienten), Kontraindikation für die Behandlung mit Epoetin alfa

		(z. B. reine Erythrozyten-Aplasie, Überempfindlichkeit oder bekannte Unverträglichkeit von Epoetin alfa) 10. Vorgeschichte mit Prostatakrebs, Brustkrebs oder jeder anderen bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren geheilt oder in Remission sind; kurativ resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* oder resezierte Kolon-Polypen. 11. Positiv für jedes der Folgenden: Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb). 12. Bekannte chronische Entzündungserkrankung, wie, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, *Spondylitis ankylosans*, Psoriasis-Arthritis oder entzündliche Darmerkrankungen, die als Hauptursache der Anämie festgestellt wurde. 13. Bekannte Hämosiderose, Hämochromatose oder einen hyperkoagulierbaren Zustand. 14. Jede vorherige Organtransplantation mit Ausnahme einer autologen Nierentransplantation oder einer später entnommenen ("explantierten") Nierentransplantation oder eines geplanten Organtransplantationsdatums. 15. Jede Erythrozytentransfusion während der Screening-Periode. 16. Jeder aktuelle Zustand, der zu einem aktiven signifikanten Blutverlust führt. 17. Jede vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor. 18. Hatte innerhalb des Monats vor der ersten Verabreichung der Prüfsubstanz in dieser Studie eine andere neue chemische Substanz erhalten (definiert als eine Substanz, die nicht zur Vermarktung zugelassen worden war) oder an einer anderen klinischen Studie teilgenommen, die eine medikamentöse Behandlung beinhaltete. (Hinweis: Patienten, die in dieser Studie oder einer früheren Studie eingewilligt und geprüft, aber nicht randomisiert wurden, wurden nicht ausgeschlossen). 19. Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung. 20. Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie sind abstinent oder verhüten mit einer dualen Methode • eine Kombination der folgenden (1) oralen Kontrazeptiva: Depo-Progesteron oder Intrauterinpessar; und (2) eine Barrieremethode (Kondom oder Diaphragma). • Empfängnisverhütungsmethoden müssen nach der Randomisierung der Studie und bis 12 Wo. nach der letzten Dosis der Studienbehandlung angewendet werden. Wenn eine Patientin die Behandlung vorzeitig abbricht, muss die Verhütungsmethode bis 12 Wo. nach der letzten Verabreichung der Studie praktiziert werden. 21. Schwangere oder stillende Frauen.

		22. Bekannte Allergie für die Prüfsubstanz oder irgendeinen der Inhaltsstoffe. 23. Jede Erkrankung, einschließlich aktiver, klinisch bedeutsamer Infektionen, die, nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors, ein Sicherheitsrisiko für einen Patient in dieser Studie dargestellt haben könnte, das die Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit verfälscht oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigt haben könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 197 Zentren in 18 Ländern: Australien, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Ungarn, Indien, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Schweden, Thailand, Ukraine, Vereinigte Staaten (USA) und Vietnam. 82 Zentren wurden eröffnet, haben aber keine Patienten zu den Studienanalysen beigetragen
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert: • Arm 1: Patienten begannen eine Roxadustat-Behandlung oder wurden von einer Behandlung mit Erythropoetin-Analogon auf eine Roxadustat-Behandlung umgestellt. • Arm 2: Patienten begannen eine Epoetin-alfa-Behandlung oder setzten die ESA-Behandlung als Behandlung mit Epoetin alfa fort. Die Randomisierung führte zu einem Gesamtverhältnis von 1:1 zwischen Patienten, die oral verabreichtes Roxadustat oder sc- oder iv-injiziertes Epoetin alfa erhielten. Während des Behandlungszeitraums wurden die Patienten in Wo. 1 telefonisch kontaktiert und nahmen dann jede 2. Wo. (von Randomisierung bis Wo. 20) an Studienvisiten teil, gefolgt von Studienvisiten in jeder vierten Wo. bis zum Ende der Behandlung. **Roxadustat (Prüfsubstanz)** Roxadustat wird als Tabletten zur oralen Verabreichung verpackt in Flaschen in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert. Die unterschiedlichen Stärken unterscheiden sich in der Größe. Zu den Hilfsstoffen gehören Laktosemonohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Rotes Opadry II. Dosierung und Verabreichung: Roxadustat-Tabletten sollten bis zur Verabreichung in der Originalverpackung verbleiben. Der Prüfarzt oder ein qualifizierter Mitarbeiter des Studienzentrums sollen bei HD-Patienten, die im Dialysezentrum behandelt werden, die Dosierung verabreichen. Patienten können Dosierungen an Tagen, an denen sie nicht das Dialysezentrum besuchen, selbstverabreichen, d. h. beispielsweise Patienten, die weniger als dreimal wöchentlich eine HD erhalten oder Heimdialyse erhalten oder PD erhalten. Die Tabletten sind als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur zu schlucken. Roxadustat wird während der gesamten Behandlungsdauer dreimal wöchentlich oral verabreicht (TIW), falls keine Dosisreduktion aufgrund von Hb-Werten erforderlich ist. Für

HDpatienten wird empfohlen, Roxadustat nach Abschluss der HDsitzung einzunehmen.

Patienten, die bei Studieneintritt mit Erythropoetin-Analogon behandelt wurden

Die anfängliche Roxadustat-Dosis basiert auf einer Umrechnungstabelle und wird durch die durchschnittliche wöchentliche Erythropoetin-Analogon-Dosis des Patienten innerhalb von vier Wo. vor der Randomisierung bestimmt.

Epoetin[a] (IU/Wo.)	**Darbepoetin alfa**[a,b] (µg/Wo.)	**Mircera**[c]	**Roxadustat**[d] (mg/Dosierung) TIW
< 5.000	< 25	< 80	70
5.000 - 8.000	25 - 40	80 - 120	100
8.000 - 16.000	40 - 80	12 - 200	150
> 16.000	> 80	> 200	200[e]

a: Durchschnittlich wöchentliche Dosis während vier Wo. vor Visite 1.
b: Wenn Darbepoetin alle 2 Wo. verwendet wurde, wurde die Hälfte der alle 2 Wo. verabreichten Dosierung zur Bestimmung der Roxadustat Anfangsdosis herangezogen.
c: Durchschnittlich monatliche Dosis vor Visite 1.
d: Anfangsdosis ist eine Stufe erhöht, wenn der mittlere zentrale Hb-Wert der letzten 2 Screening-Visiten < 10 g/dl.
e: Wenn die Anfangsdosis von 200 mg die maximale Dosis von 3,0 mg/kg überschreitet, dann sind 150 mg als Anfangsdosis zu verwenden.

Patienten, die bei Studieneintritt nicht mit Erythropoetin-Analogon behandelt wurden

Die anfängliche Roxadustat-Dosis (pro Dosismenge) basierte auf einem abgestuften, gewichtsabhängigen Dosierungsschema:

Studienmedikament (Dosierugnsfrequenz)	**Gewicht** (≥ 45,0 - ≤ 70,0 kg)	**Gewicht** (> 70,0 - ≤ 160,0 kg)
Roxadustat (TIW)	70 mg	100 mg

<u>Dosisanpassungsregeln</u>

Die Roxadustat-Dosis bleibt während der ersten 4 Wo. des Behandlungszeitraums konstant, es sei denn, eine Dosisreduktion ist bei exzessiver Erythropoese erforderlich. Die Dosis kann in Wo. 4 und danach alle 4 Wo. in angepasst werden (siehe Tabelle), um Hb-Wert 11±1 g/dl zu erreichen und beizubehalten.

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)[a]	**Hb-Wert (g/dl)**			
	< 10,5	**10,5 - < 12,0**	**12,0 - < 13,0**	**> 13,0**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung	Warten, dann Dosierung, um 2 Stufen reduziert, wieder aufnehmen, wenn Hb ≤ 11,9 g/dl
-1,0 - 1,0	↑	Keine Veränderung	↓	
> 1,0	Keine Veränderung	↓	↓	

		Dosiserhöhungen (↑) und -reduzierungen (↓) sind bzgl. der Dosisschritte vorgegeben. Die Dosisschritte sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 und 400 mg. Wenn Patienten mit 20 mg TIW eine Dosisreduktion benötigen, muss die Häufigkeit auf zweimal wöchentlich geändert werden, d. h. 20 mg zweimal wöchentlich verabreicht werden. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, muss die Häufigkeit auf einmal wöchentlich reduziert werden, d. h. 20 mg einmal wöchentlich gegeben. Hinweis: Die Höchstdosis ist auf den niedrigeren Wert von 3,0 mg/kg oder 400 mg pro Dosisverabreichung begrenzt. Dosisanpassung bei exzessiver Erythropoese: Wenn Hb innerhalb von 4 Wo. um > 2,0 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden. • Dosisanpassungen erfolgen auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue®, einem Point-of-Care-Gerät. • Dosiserhöhungen um einen Dosisschritt (↑) und Dosisreduzierungen um einen Dosisschritt (↓) sind vorgegeben. • Wenn die Dosisanpassung gemäß der obigen Tabelle "Keine Veränderung" lautet, bleibt die Dosis unverändert und die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach dieser Visite. • Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 und 400 mg. • Die maximale Dosis ist der Dosisschritt, der pro Verabreichung 3,0 mg/kg oder 400 mg entspricht, je nachdem, welcher Wert niedriger ist. • Wenn Patienten mit 20 mg TIW eine Dosisreduktion benötigen, muss die Häufigkeit auf zweimal wöchentlich geändert werden, d. h. 20 mg zweimal wöchentlich verabreicht werden. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, muss die Häufigkeit auf einmal wöchentlich reduziert werden, d. h. 20 mg einmal wöchentlich gegeben. In den folgenden Fällen können Dosisanpassungen jederzeit außerhalb des 4-Wo.-Intervalls vorgenommen werden: • Dosisreduktion bei übermäßiger Erythropoese. • Dosiserhöhung um einen Schritt bei Patienten mit Hb < 9,0 g/dl (HemoCue®), wobei in den vorangegangenen 4 Wo. keine Dosisanpassung erfolgte. Zu jedem Zeitpunkt, wenn Hb-Wert ≥ 13,0 g/dl gilt: • Dosierung wird gestoppt. • Wiederaufnahme der Dosierung, wenn Hb < 12,0 g/dl bei einer Dosis, die um 2 Schritte reduziert wird. • Die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach Wiederaufnahme der Dosierung und danach in vierwöchentlichen Abständen. Wenn eine Überprüfung der Dosisanpassung für die Wo. 18 geplant ist, dann wird der nächste Termin zur Überprüfung der Dosisanpassung für Wo. 24 geplant, da zu Wo. 22 keine Visite geplant ist. Dosisanpassungen erfolgen bei übermäßiger Erythropoese zu jedem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums: • Wenn der Hb-Wert bis Wo. 20 zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 2 Wo. um > 2,0 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden.

- Wenn der Hb-Wert im Verlauf der Studie zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um > 3,0 g/dl ansteigt, wird Dosis um einen Dosisschritt reduziert.

Nach einer Dosisanpassung aufgrund übermäßiger Hämatopoese erfolgt die nächste Überprüfung der Dosisanpassung des Patienten 4 Wo. später und danach in vierwöchentlichen Abständen.

Fällt das Dosisanpassungsintervall auf eine Studienwoche ohne Visite, sollte die Dosisanpassungsüberprüfung bei der nächsten geplanten Studienvisite durchgeführt werden.

Alle Dosisentscheidungen sollen im Studiendatensatz des Patienten dokumentiert werden.

ESA (Vergleichssubstanz)

Folgende Epoetin alfa-Präparate waren in der Studie erlaubt: Procrit®, Eprex® und Epogen®.

Eprex® und Procrit®: 2.000, 3.000, 4.000, 10.000 und 40.000 IE/ml (Einzeldosis-Fläschchen); 10.000 und 20.000 IE/ml (Multidosis-Fläschchen).

Epogen®: 2.000, 3.000, 4.000, 10.000 und 40.000 IE/ml (Fläschchen mit Einzeldosis); 20.000 Einheiten pro 1 und 2 ml (Fläschchen mit Mehrfachdosis).

In Ländern, in denen Epoetin alfa während der Studiendauer voraussichtlich nicht vermarktet wird oder in denen lokale Vorschriften eine Kostenerstattung verhindern, wird Eprex zentral von AstraZeneca geliefert.

Die folgenden Länder wurden lokal beliefert: Australien, Philippinen (begann mit zentral beschafftem Epoetin alfa, wechselte aber während der Studie zu lokal beschafftem Epoetin alfa), Thailand, USA und Vietnam. Nur in diesen zentral versorgten Ländern sollten Patienten, die Eprex-Dosen > 45.000 IE/Wo. oder 15.000 IE/Verabreichung benötigen, nicht aufgenommen werden.

Patienten, die bei Studieneintritt mit Epoetin alfa oder beta behandelt wurden

Alle Patienten, die in die Epoetin-alfa-Gruppe randomisiert werden, sollten initial Epoetin alfa TIW erhalten, mit Ausnahme der Patienten, die vor Studienbeginn mit Epoetin alfa unter einem weniger häufigen Dosierungsschema (z. B. zweimal wöchentlich) behandelt wurden. Die Anfangsdosis von Epoetin alfa wird die tatsächliche Dosis zum Zeitpunkt der Screening-Visite 1 sein.

Patienten, die bei Studieneintritt mit Darbepoetin alfa oder Mircera® behandelt wurden

Patienten, die mit Darbepoetin alfa oder Mircera® behandelt werden und in die Epoetin-alfa-Gruppe randomisiert werden, erhalten zunächst Epoetin alfa in Dosierungen, die auf einem Umrechnungsfaktor basieren.

ESA	Umrechnungsfaktor zu IE/Wo.
Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	200
Mircera® (µg/Monat)	70 - 80 (Ein niedrigerer Umrechnungsfaktor kann für eine niedrigere Mircera®-Dosis verwendet werden)[c]

		a: Aktuelle wöchentliche Dosis bei Screening-Visite 1 b: Aktuelle Monatsdosis bei Screening-Visite 1 c: Nach Ermessen des Prüfarztes. Das Ergebnis kann gerundet werden, wenn dies für notwendig erachtet wird. *Patienten, die bei Studieneintritt nicht mit Erythropoetin-Analogon behandelt wurden* Patienten, die bei Studienbeginn derzeit nicht mit Erythropoetin-Analogon behandelt werden und die in die Epoetin-alfa-Gruppe randomisiert werden, werden mit Epoetin alfa mit einer Anfangsdosis von 50 IE/kg TIW behandelt. Dosierung und Verabreichung Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als alle 4 Wo. erfolgen und in einer Weise vorgenommen werden, die mit den lokal zugelassenen Verschreibungsinformationen für Epoetin alfa übereinstimmen. In Ländern, in denen keine lokalen Richtlinien verfügbar sind, wird eine Gebrauchsanweisung einschließlich einer Zusammenfassung der Produktmerkmale als Richtlinie für die Dosierung durch AstraZeneca zur Verfügung gestellt. Dosisanpassungsregeln Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als alle 4 Wo. erfolgen und in einer Weise vorgenommen werden, die mit den lokal zugelassenen Verschreibungsinformationen für Epoetin alfa übereinstimmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Wirksamkeitsendpunkte • Evaluierung der Wirksamkeit von Roxadustat bei der Behandlung von Anämie bei CKD-Patienten in Dialyse. o USA (FDA): Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während Wo. 28 bis Wo. 52. o EU (EMA): Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Bewertungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Bewertungszeitraums eine Rescue-Therapie (d. h. Erythrozytentransfusion bei allen Patienten oder ESA-Behandlung bei mit Roxadustat behandelten Patienten) durchgeführt wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Die Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa auf der Grundlage der Hb-Antwort und des Hb-Wertes während der Studie. o Anteil an Gesamtzeit, in der Hb-Wert ≥ 10 g/dl von Wo. 28 bis Wo. 52. o Anteil an Gesamtzeit, in der Hb-Wert innerhalb des Intervalls von 10 bis 12 g/dl von Wo. 28 bis Wo. 52. • Die Wirkung von Roxadustat auf das LDL-Cholesterin im Vergleich zu Epoetin alfa. o Veränderung zu Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes bis Wo. 24.

		• Die Wirksamkeit von Roxadustat auf der Grundlage der Hb-Antwort bei Patienten mit Entzündungen. o Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während Wo. 28 bis Wo. 52 bei Patienten mit Baseline-hsCRP > ULN. • Die Notwendigkeit der iv Eisensubstitution bei Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden, im Vergleich zu Epoetin alfa. o Durchschnittliche monatliche iv Eisensubstitution. • Die Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie bei Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden, im Vergleich zu Epoetin alfa. o Zeit bis zur ersten Verabreichung einer Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie (und Anteil der Patienten, die eine erhielten). <u>Sicherheitsendpunkte</u> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Roxadustat. o Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse. o Behandlungsbedingte schwerwiegend unerwünschte Ereignisse. o Klinisch signifikante Veränderungen in Laborparameter verglichen zu Baseline. o Veränderungen zu Baseline: ▪ Vitalparameter. ▪ EKG. ▪ Laborparameter. Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten: • Screening-Periode: bis zu 6 Wo.. • Behandlungszeitraum: bis zu 4 Jahren. • Follow-Up: 4 Wo.. Im Verlauf der Studie werden Visiten und Beurteilungen gemäß der Definition im Studienablaufplan durchgeführt. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Tag 1 (Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Roxadustat oder Epoetin alfa) sollen an Tag 1 erfolgen, welcher bei Patienten. die bei Studieneintritt mit Erythropoetin-Analogon behandelt wurden, einem Tag entsprechen sollte, an dem die nächste Dosis von Erythropoetin-Analogon verabreicht worden wäre. Telefonischer Kontakt in Wo. 1, danach Visiten: • Zweiwöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 1 bis 20. • Vierwöchentlich (± 3 Tage) nach Wo. 20. Die Studie ist ereignisgesteuert und der Zeitpunkt des Behandlungsendes (EOT) ist definiert basierend auf dem geschätzten Zeitpunkt, zu dem die angestrebte Anzahl an CV-Ereignissen erreicht ist, nach dem die Prüfsubstanz nicht weiter verabreicht wird. Die nächste geplante Visite des Patienten, die End-of-Treatment (EOT)-Visite, fand so bald wie möglich nach diesem Datum statt. Die Behandlungsdauer

		war für die einzelnen Patienten unterschiedlich lang (geschätzte Dauer bis zu 4 Jahren). Erhebungszeitpunkte im Follow-Up: • Zum Studienende (EOS) (Behandlungsende + 4 Wo.) (± 3 Tage). Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wird der Patient eine vorzeitige Abbruchvisite haben. Danach werden die Patienten, weiterhin auf Begleitmedikation, Vitalstatus, UE und Hospitalisierungen bis zum voraussichtlichen Abschluss der Nachbeobachtungszeit (d. h. EOS) oder bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung nachbeobachtet. Es wurde bevorzugt dabei den im CSP geplanten Visiten zu folgen, wobei alternative Visiten akzeptiert wurden, um das Risiko einer Rücknahme der Einwilligungserklärung zu reduzieren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1, Protokoll v4.0 (26.09.2014, nur USA): • Studienziele "Vaskuläre Zugangsthrombose oder hypertensive Notfälle" zur Definition von CSE hinzugefügt entsprechend der Liste der CV-Ereignisse im CSP. • Statistische Analysen Wechsel von ANCOVA zu MMRM für die Wirksamkeitsanalyse, da von der FDA gefordert, da die Zurechnung von Patienten, die vor der 28. Wo. gefallen sind, nicht als akzeptabel angesehen wurde. • Primärer Wirksamkeitsendpunkt Text hinzugefügt: "Bei Patienten, die kein MACE-Ereignis erleben, wird die Zeit bis zum Ereignis bei der EOT-Visite für Analysen zensiert, die sowohl auf der SAF-Population als auch auf der FAS-Population basieren", da nicht mehr notwendig, aufgrund ITT-Analyse. • Analyse von Sekundärvariablen Textpassagen entfernt "Time-to-first-iv-Eisensubstitution wird analog zur Time-to-first-Rescue-Therapie analysiert. Für diesen Endpunkt wird das FAS verwendet" und "Die Time-to-first-Dosierung-von-Erythropoetin-Analoga als Rescue-Therapie wird analog Time-to-first-Rescue-Therapie analysiert (Komposit). Für diesen Endpunkt wird das FAS verwendet", um Revision des Managements von iv Eisensubstitution abzubilden, welches an Leitlinien und aktuelle Standardversorgung angepasst wurde. Protokoll v7.0 (10.05.2017, außerhalb der USA/nur USA): • Studienziele Das folgende primäre Wirksamkeitsziel wurde hinzugefügt: "Evaluierung der Wirksamkeit von Roxadustat für die Behandlung von Anämie bei CKD-Patienten in der Dialyse", mit einem entsprechenden Schätzer. Grund: Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und

		Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Behandlungsdauer Es wurde hinzugefügt, dass die voraussichtliche Dauer der Behandlung auf bis zu 4 Jahre geschätzt wird, um der Verlängerung der Studie im Q1 2018 Rechnung zu tragen. • Schätzer für Analysen Primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden getrennt und präzisiert. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. Protokoll v8.0 (19.09.2018, global): • Primäre Wirksamkeitsendpunkte Vorheriger primärer Wirksamkeitsendpunkt und sein Schätzer sind für die USA FDA vorgesehen. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. Ein zweiter, für die EMA bestimmter Schätzer (Hb-Veränderung von Baseline auf den durchschnittlichen Hb-Wert der Wo. 28 bis 36, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Bewertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde) wurde hinzugefügt. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Primäre Sicherheitsendpunkte Vorheriger Text zum primären Endpunkt wurde in einen neuen Abschnitt verschoben. Text hinzugefügt, der besagt, dass gepoolte CV-Sicherheitsanalysen im Programm beschrieben werden. Um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren, um als Zulassungsstudie zur Bestätigung von Wirksamkeit und Sicherheit zu dienen und die Bewertung der gepoolten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des Phase-III-Programms zu erleichtern. • Sekundäre Sicherheitsendpunkte

		Endpunkte modifiziert, zur Harmonisierung mit den sekundären Zielen der anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms. • Sekundäre Sicherheitsendpunkte Zwei sekundäre Sicherheitsendpunkte wurden entfernt. Endpunkte, die in den gepoolten Analysen im Rahmen des Phase-III-Programms behandelt werden sollen. • Statistische Methoden und Bestimmung der Stichprobengröße Text dahingehend überarbeitet, dass die Vorbereitung eines umfassenden SAP vor der Datenbanksperre (statt vor der ersten Randomisierung) erfolgen sollte, zur Angleichung mit dem Zeitplan für SAP-Finalisierungen in den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms. • Beschreibung der Analysesätze zur Angleichung an die Definitionen, die in den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms angenommen wurden. FAS umbenannt in "ITT-Analyse-Set", und den Text überarbeitet, um zu verdeutlichen, wie das Ereignis von Interesse in Bezug auf die Einstellung der Prüfsubstanz nach dem ITT-Prinzip gezählt wird. "Patienten" wurde im gesamten entsprechenden CSP Abschnitt in "Probanden" geändert. PPS: ein zusätzliches Kriterium wurde hinzugefügt ("Patienten, die mind. 8 Wo. Studienbehandlung erhalten"), die Zensurregeln für Patienten mit einer erheblichen Protokollabweichung wurden präzisiert und die Behandlungsgruppen, zu denen die PPS-Patienten gehören, festgelegt. FAS: neu geschaffener Abschnitt, der einen zusätzlichen Analysesatz ermöglicht. Patienten, die in keinem Analysesatz enthalten sein werden: neu geschaffener Abschnitt zur Angabe von Patienten, die in keiner Analyse enthalten sind. • Schätzer für Analysen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Die Struktur der bestehenden Abschnitte wurde neu organisiert, und es wurden neue Unterabschnitte speziell zu primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten hinzugefügt. Der Text des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde wie folgt geändert: Es wurde ein neuer Unterabschnitt mit 2 Teilen, einer für die USA-FDA und der andere für die EMA, geschaffen. Der bisherige primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde für Analysen der USA-FDA bestimmt, und der Text wurde überarbeitet, um festzulegen, dass "Einzelheiten zur ANCOVA-MI im SAP bereitgestellt werden", und um die Details der Hb-Messungen zu klären.

		Ein weiterer primärer Wirksamkeitsendpunkt, der für die Analysen der EMA vorgesehen war, wurde in einem separaten Teil hinzugefügt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte änderten sich wie folgt: Die Endpunkte wurden in Unterabschnitte umstrukturiert. Endpunkt für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion oder ESA als Rescue-Therapie wurde zum explorativen Endpunkt geändert. Zusätzliche Endpunkte in Bezug auf Hb-Ansprechen, Lipidsenkung, Einsatz der Erythrozyten-Rescue-Therapie und iv-Eisensubstitution wurden hinzugefügt. • Stratifikationsvariablen Abschnitt neu nummeriert und aktualisiert: Baseline Hb-Wert zur Liste der "Stratifizierungsvariablen" hinzugefügt, Umgang mit dem Baseline Hb-Wert beschrieben und die Definition der CV-Historie präzisiert, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. • Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Die primäre Wirksamkeitsvariable änderte sich wie folgt: Der Abschnitt wurde in 2 Unterabschnitte mit den Titeln "Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts für die USA" und "Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts für die EU" unterteilt. "Variable" ersetzt durch "Endpunkt". Der frühere Text wurde gekürzt und speziell für die Beschreibung der USA-FDA-Analyse verwendet, während der neue Text zur Analyse der EU-Behörde hinzugefügt wurde. Der Analysedatensatz wurde von FAS auf ITT geändert. • Analyse des primären Sicherheitsendpunkte Der vorherige Text wurde durch einen neuen Text über die gepoolten CV-Sicherheitsendpunktanalysen ersetzt, die gemäß dem Programm in allen Phase-III-Studien des Programms durchgeführt werden sollen. Grund: Strategische Änderung der Herangehensweise an die CV-Sicherheit für das Projekt. • Analyse der sekundären Wirksamkeitsvariablen, um die Studie mit den anderen Studien des CKD-DD-Phase-III-Programms zu harmonisieren. Das PPS sollte für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Nichtunterlegenheit, die On-Treatment-Analyse für den Endpunkt der Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie und das ITT für die übrigen Endpunkte verwendet werden. Time-to-event-Analysen, einschließlich time-to-first MACE+, time-to-first-CSE und time-to-first Rescue-Therapie (Komposit), wurden entfernt. Sechs zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden hinzugefügt (in Bezug auf Hb-Ansprechen,

		LDL-Cholesterin und Rescue-Therapie). Die Liste der sekundären Endpunkte wurde neu geordnet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit mind. 600 Patienten wird die Studie mind. 99 % Power liefern, um die Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Epoetin alfa im primären Endpunkt nachzuweisen. Dabei wird ausgegangen von: Hb-Wert-Differenz (Roxadustat minus Epoetin alfa) von -0,30 g/dl, Nichtunterlegenheitsspanne für diesen Unterschied von -0,75 g/dl und Standardabweichung von 1,25 g/dl. Ungefähr 2.000 Patienten werden randomisiert, um Roxadustat-Gabe oder Gabe der aktiven Kontrolle, d. h. Epoetin alfa, Open Label in einem Verhältnis von 1:1 zu verteilen. Die Fallzahl für diese Studie wird durch die Gesamtanforderung an die Anzahl von bewerteten kardiovaskulären Ereignissen für das Phase-III-Programm bei DD-CKD-Patienten in den studienübergreifenden gepoolten Sicherheitsanalysen (die aus insgesamt 4 Studien bestehen, und auf 611 Patienten mit MACE-Ereignissen abzielen) getrieben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine interaktive Antworttechnologie (IRT) in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden fünf Faktoren stratifiziert: • Land Die Stratifizierungsvariablen der anderen Studien des Programms werden in den Analysen für diese Studie als Kovariablen verwendet, mit Zusatz von inzidenter vs. stabiler Dialyse. Die Stratifizierungsvariablen sind • Hb-Wert zum Screening: ≤ 10,5 g/dl vs. >10,5 g/dl. • Anamese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen: Ja vs. Nein. • Region: Nur USA vs. Außerhalb der USA. • Dialysedauer: Inzidente vs. Stabile Dialyse (Dialysedauer ≤ 4 Monate vs > 4 Monate ab dem Randomisierungsdatum).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und die Behandlungszuweisungen werden über das Interaktive Antwortsystem (IRS) durchgeführt. Die Randomisierungscodes werden streng sequenziell zugewiesen, sobald Patienten für die Randomisierung in Frage kommen. Die Randomisierung von qualifizierten Patienten innerhalb des IVRS/IWRS-Systems muss vor der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgen. Die Randomisierungsverfahren müssen innerhalb von 72 Stunden abgeschlossen sein. Die erste Dosis des

		Studienmedikaments definiert Tag 1. Die Randomisierungsvisite sollte geplant werden, nachdem das Studienmedikament im Studienzentrum eingetroffen ist. Die Randomisierung erfolgte durch das IRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal das IRS, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Um das Problem der mehrfachen Testungen unter Beibehaltung des Gesamtfehlers vom Typ I mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % zu lösen, wird für die Wirksamkeitsendpunkte eine abgeschlossene Testsequenz verwendet. Bestätigende statistische Hypothesentests werden fortgesetzt, bis der erste statistisch nicht signifikante Behandlungsunterschied beobachtet wird. Behandlungsvergleiche nach und einschließlich des ersten nicht-signifikanten Vergleichs werden jedoch auf explorative Weise untersucht. Alle Analysen, die nicht Teil dieser konfirmatorischen Analyse sind, werden deskriptiv interpretiert. Folglich sind für solche Analysen keine Anpassungen für die Multiplizität erforderlich. Fünfundneunzigprozentige Konfidenzintervalle werden gegebenenfalls als Maß für die Genauigkeit der Studie berechnet. p-Werte können berechnet werden, sind jedoch als deskriptiv zu betrachten. Für Time-to-Event-Variablen werden die Behandlungen unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells verglichen. Die p-Werte (berechnet mit dem Wald-Test), die Hazard Ratio (HR) und die 95 %-Konfidenzintervalle für die HR werden berichtet. Zusammenfassende Tabellen dieser Analysen werden auch die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis und Kaplan-Meier-Schätzungen der Ereignisraten pro Behandlungsgruppe enthalten, die zu einem Zeitpunkt geschätzt wurden, der auf der Grundlage des verfügbaren Follow-Ups bestimmt wurde. Kaplan-Meier-Schätzungen des

		kumulativen Anteils der Patienten mit Ereignissen werden geschätzt und grafisch dargestellt, wobei die Anzahl der Patienten unter Risiko zu bestimmten Zeitpunkten unterhalb der Grafik angegeben wird. Für die Analyse der Unterschiede in den Proportionen wird der Ansatz von Miettinen & Nurminen 1985 verwendet, und es wird ein 2-seitiges 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz zweier Proportionen (Roxadustat vs. Epoetin alfa) unter Berücksichtigung von Stratifikationsfaktoren berechnet. Bei Verwendung der ANCOVA bei der Analyse der Veränderung gegenüber der Basislinie für eine kontinuierliche Variable wird der Mittelwert aller Veränderungen gegenüber der Baseline, die innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens verfügbar sind, als abhängige Variable verwendet. Sofern nicht anders angegeben, wird der Ausgangswert des Hb als Kovariate und die Behandlungsgruppe, die kardiovaskuläre Vorgeschichte, die geographische Region und die Dialysedauer als feste Effekte für alle Analysen verwendet. Es werden die Kleinste-Quadrate-Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe und deren Differenz, und die zugehörigen 95 %-KI angegeben. Für die SAF-Analysesets wird die tatsächliche Behandlung verwendet. Für alle anderen Analysepopulationen wird die geplante Behandlung verwendet. Es gibt drei Versionen des SAF-Analysesets: Zensur von Patienten nach entweder 7 (OT+7), 3 (OT+3) oder 0 Tagen (OT+0) nach letzter Einnahme der Studienmedikation. Die FAS-Population besteht aus allen Patienten im ITT-Analyseset, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und bei denen eine Bewertung der Hb-Werte zu Beginn und nach der Dosis durchgeführt wurde. Alle randomisierten Versuchspersonen ohne wesentliche Protokollabweichungen, die mind. 8 Wo. Studienbehandlung erhalten haben und die über gültige entsprechende Hb-Messungen verfügen, werden in die PPS-Population aufgenommen. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb Wertes während des Bewertungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8 wöchigen Bewertungszeitraums eine Rescue Therapy (d. h. Erythrozytentransfusion bei allen Patienten oder ESA Behandlung bei mit Roxadustat behandelten Patienten) durchgeführt wurde.* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der EU (EMA-Einreichung) wird auf Basis des PPS ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline wird mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. Weitere Ergebnisse basierend auf dem FAS stehen außerdem für einen Vergleich zur potenziellen Überlegenheit zur

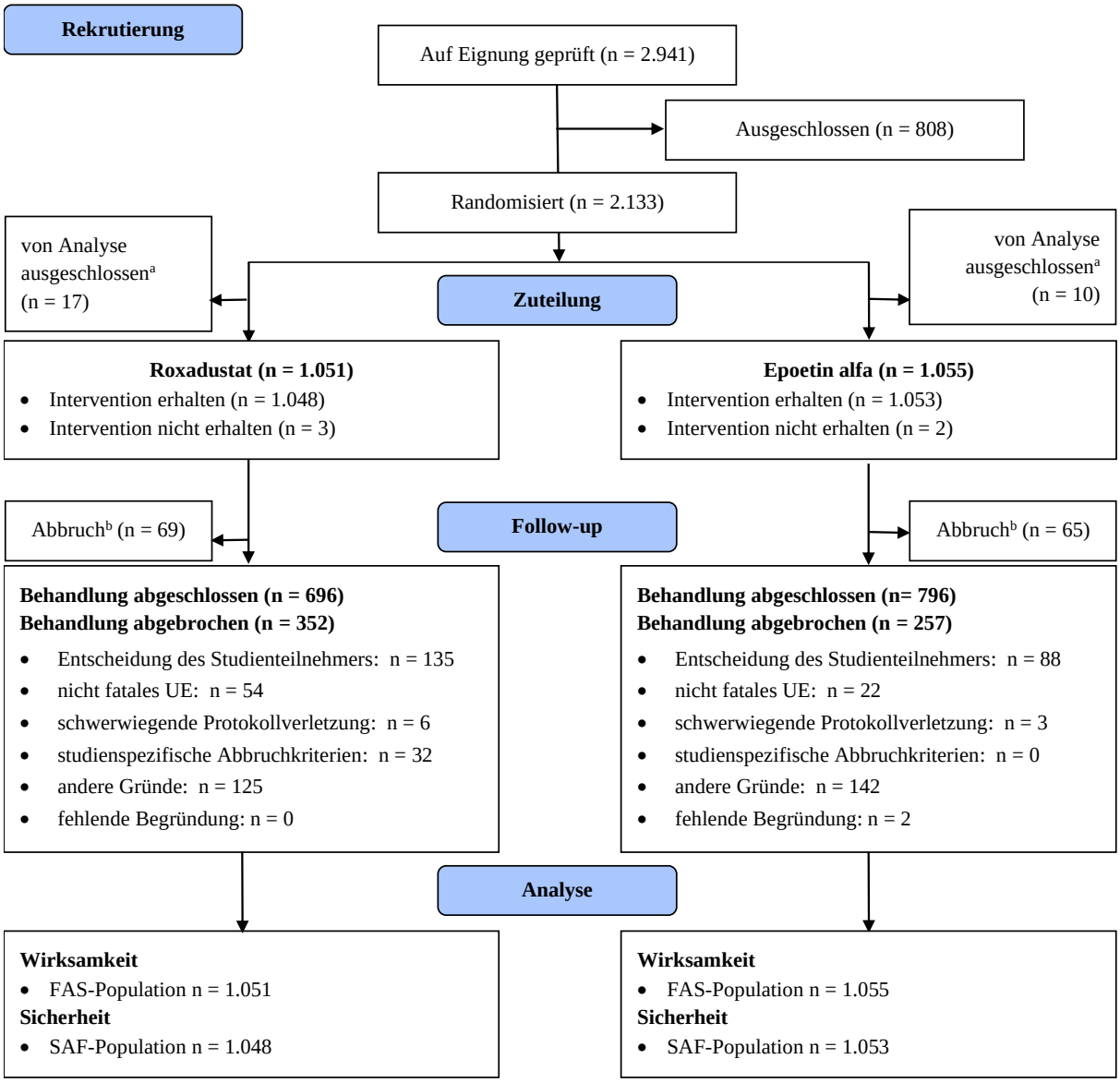
		Verfügung. Dieser Test ist nicht Teil der formalen Testsequenz. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während Wo. 28 bis Wo. 52.* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) wird auf Basis des ITT-Analysesets ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline wird mittels adjustiertem ANCOVA-MI für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Anteil an Gesamtzeit, in der Hb-Wert ≥ 10 g/dl von Wo. 28 bis Wo. 52* Der Unterschied im Anteil an der Gesamtzeit von Wo. 28 bis Wo. 52, in der Hb-Wert ≥ 10 g/dl wird auf Basis des ITT-Analyseset mittels ANCOVA zwischen Roxadustat und Epoetin alfa verglichen. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -15 % herangezogen. *Anteil an Gesamtzeit, in der Hb-Wert innerhalb des Intervalls von 10 bis 12 g/dl von Wo. 28 bis Wo. 52* Der Unterschied im Anteil an der Gesamtzeit von Wo. 28 bis Wo. 52, in der Hb-Wert innerhalb des Intervalls von 10 bis 12 g/dl wird auf Basis des ITT-Analyseset mittels ANCOVA zwischen Roxadustat und Epoetin alfa verglichen. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -15 % herangezogen. *Veränderung zu Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes bis Wo. 24* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des ITT-Analysesets mittels ANCOVA für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während Wo. 28 bis Wo. 52 bei Patienten mit Baseline-hsCRP > ULN.* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des ITT-Analysesets mittels adjustiertem ANCOVA-MI Imputation für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Durchschnittliche monatliche iv Eisensubstitution während Wo. 36 bis Studienende* Die mittlere monatliche iv Eisensubstitution wird auf Basis des ITT-Analysesets mittels Wilcoxon-Rank-Sum-Test zwischen Roxadustat und Epoetin alfa verglichen. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Zeit bis zur ersten Verabreichung einer Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie (und Anteil der Patienten, die eine erhielten)* Für den Vergleich der Arme bzgl. der Zeit bis zur ersten Verabreichung einer Erythrozytentransfusion als Rescue-Therapie wird basierend auf dem OT+3-Analyseset ein Cox-Proportional-Hazard-Modell angewendet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,8 (Hazard Ratio) herangezogen. <u>Analysen zur Sicherheit</u>

		Sicherheitsanalysen werden mit dem OT+7-Analyseset durchgeführt. Für jeden Sicherheitsparameter wird die letzte Untersuchung, die bei den Screening-Visitenen oder der Randomisierungsvisite vorgenommen wurde, als Ausgangswert für alle Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Alle unerwünschten Ereignisse werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0 höher kodiert. Ein UE (klassifiziert nach Preferred Term (PT)), das während des Behandlungszeitraums begonnen hat, wird als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) betrachtet, wenn es vor der ersten Dosis der Studienmedikation nicht vorhanden war. Ein UE, das mehr als 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beginnt, wird nicht als TEAE gezählt werden. Es werden Anzahl, Anteil und Anteil/Patientenexpositionsjahr (PEY) von Patienten für die UE berichtet werden klassifiziert nach Systemorganklasse (SOC) und PT pro Studienarm dargestellt. Zusätzlich zur Angabe der TEAE nach Anzahl der Patienten wird die Tabelle nach SOC und PT auch nach Patientenjahren und Inzidenzraten (pro 100 Risikopersonenjahre) berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Altersgruppe • Geschlecht • Abstammung • Gewicht • Gewicht nach geschlechts-spezifischem Median • BMI • Region • Region II • Dialysetyp • Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen • Baseline Hb-Wert • Dialysedauer • Anamnese von Diabetes • Vorherige ESA-Dosierung • Baseline hsCRP-Wert Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Veränderung zur Baseline des mittleren Hb Wertes während Wo. 28 bis Wo. 52. o Basierend auf OT+7-Analyseset o Ohne Rescue-Therapie, basierend auf ITT-Analyseset o Basierend auf PPS

		○ Basierend auf ITT-Analyseset, MMRM ○ Basierend auf ITT-Analyseset, PMM (LMCF) ○ Basierend auf ITT-Analyseset, PMM (LMCF) für Roxadustat-Arm und PMM (randomisierter Arm, MAR) für ESA-Arm • Veränderung zur Baseline des mittleren Hb Wertes während des Bewertungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8 wöchigen Bewertungszeitraums eine Rescue Therapy (d. h. Erythrozytentransfusion bei allen Patienten oder ESA-Behandlung bei mit Roxadustat behandelten Patienten) durchgeführt wurde. ○ Basierend auf OT+7-Analyseset ○ Basierend auf PPS ○ Basierend auf ITT-Analyseset, PMM (LMCF) ○ Basierend auf ITT-Analyseset, PMM (LMCF) für Roxadustat-Arm und PMM (randomisierter Arm, MAR) für ESA-Arm • Anteil an Gesamtzeit, in der Hb-Wert ≥ 10 g/dl bzw. innerhalb des Intervalls von 10 bis 12 g/dl von Wo. 28 bis Wo. 52 ○ Basierend auf OT+7-Analyseset ○ Basierend auf ITT-Analyseset, ANCOVA • Sowie alle weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte ○ Basierend auf OT+7-Analyseset
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie ROCKIES (Abbildung Anhang 4G-1662)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 2.133 Personen randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Epoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat: n = 1.068* • ITT: n = 1.051 Epoetin alfa: n = 1.065* • ITT: n = 1.055 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 1.048 • Epoetin alfa: n = 1.053 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 1.051 • Epoetin alfa: n = 1.055 * Ausgeschlossen aufgrund von GCP-Verstößen oder da es sich aus systemtechnischen Gründen um Phantompatienten handelte: Roxadustat: n = 17, Epoetin alfa: n = 10

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie ROCKIES (Abbildung Anhang 4G-1662)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 01.07.2014 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 2.000 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 2.133 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Roxadustat- und Epoetin-alfa-Arm randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 26.08.2018. Die Patienten wurden nach Studienende nicht nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 26.09.2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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



a: Ausschluss von allen Analysen wegen schwerwiegender GCP-Verletzungen oder da es sich aus systemtechnischen Gründen um Phantompatienten handelte.
b: Abbruchgründe: Entscheidung, des Studienteilnehmers, fehlerhafte Einschreibung vor Randomisierung, fehlende Begründung.

Abbildung Anhang 4G-1662: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie ROCKIES

Tabelle Anhang 4G-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIERRAS (FGCL-4592-064)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die SIERRAS-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um mind. 600 Patienten aus etwa 200 Studienzentren weltweit zu rekrutieren. Die Studie sollte wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Roxadustat im Vergleich zur Epoetin alfa zur Erhaltung von Hb-Werten bei HD (HD)- oder PD (PD)-Patienten liefern, die zuvor ESA zur Behandlung einer Anämie erhalten hatten. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa bei der Erhaltungstherapie der Anämie bei Patienten mit ESRD bei SD. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Bewertung der iv-Anwendung von Eisen zusammen mit Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa. 2. Bewertung der Auswirkungen von Roxadustat auf Lipidparameter im Serum im Vergleich zu Epoetin alfa.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase III mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 25.09.2014 datiert. Insgesamt gab es 2 Amendments. Änderung nach Randomisierung: Amendment 1 (13.12.2016): Die wichtigsten Protokolländerungen waren: • Anpassung der Zielpopulation, zum möglichen Einschluss von ID-Patienten (unter Dialyse seit ≥ 2 Wo. aber ≤ 4 Monate zum Zeitpunkt der Randomisierung), die ≥ 4 Wo. vor Screening unter ESA-Therapie waren Amendment 2 (18.08.2017): Das Protokoll wurde angepasst, um die Aufnahme von Studienteilnehmern zu erleichtern. Wesentliche Änderungen • Einschluss von Patienten erlaubt, die kurz zuvor die Dialyse aufgrund von Nierentransplantation oder ESRD wieder aufnahmen. • Anpassung der Häufigkeit/Intervall der Hb-Testung, um die Dauer des Screenings zu verkürzen, den Erfolg des Screenings zu verbessern und die Einschluss-

		kriterien mit der Studie FGCL-4592-063 zu vereinheitlichen. • Anpassung der TSAT-, Ferritin-, Vitamin-B12- und Folat-Kriterien, um einen Einschluss von Patienten mit niedrigeren Spiegeln zu ermöglichen. • Anpassung verschiedener Ausschlusskriterien, um den Einschluss von mehr ID-Patienten zu erlauben. • Eine geplante Interimsanalyse zur Wo. 52 wurde gestrichen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung gemäß institutionellen, lokalen und nationalen Bestimmungen wurde vom Patienten eingeholt. 2. Alter des Patienten ist ≥ 18 Jahre. 3. Patient erhält eine adäquate Dialyse mit dem gleichen Dialysemodus für ESRD (ohne Transplantation) über ≥ 3 Monate vor dem Screening und während des Screenings. Nach Einführung des Amendments 2 waren ID-Patienten mit einer Dialyse für ESRD über ≥ 2 Wo. aber ≤ 4 Monate zum Zeitpunkt der Randomisierung geeignet. 4. Bei Patienten, die eine HD erhalten, muss der Gefäßzugang über eine native arteriovenöse Fistel oder ein Implantat oder einen permanenten, getunnelten Katheter erfolgen. Bei Patienten, die eine PD erhalten, ist ein PD-Katheter zu verwenden. 5. Patient erhält iv oder sc-ESA für ≥ 8 Wo. vor dem Screening mit stabilen Dosen (≤ 30 % Abweichung) während 4 Wo. (Epoetin oder Darbepoetin) bzw. 8 Wo. (Mircera®) vor der Randomisierung. Nach Einführung des Amendments 2 mussten ID-Patienten ESA über ≥ 4 Wo. vor dem Screening erhalten haben. 6. Mittelwert der 3 aktuellsten Hb-Werte des Patienten, die vom Zentrallabor während der Screening-Periode im Abstand von mind. 4 Tagen gemessen wurden, muss ≥ 9,0 g/dl und ≤ 12,0 g/dl mit einer absoluten Differenz ≤ 1,3 g/dl zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert betragen. Der letzte Hb-Wert muss innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung (Tag 1) liegen. 7. Patient hat beim Screening einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml. Nach Einführung des Amendments 2 waren Patienten mit einem Ferritinwert < 100 ng/ml beim Screening nach Erhalt einer Eisensubstitution gemäß lokalem Standard für die Teilnahme geeignet. 8. Patient hat eine Transferrin-Sättigung (TSAT) ≥ 20 % beim Screening. Nach Einführung des Amendments 2 waren Patienten mit einem TSAT < 20 % beim Screening nach Erhalt einer Eisensubstitution gemäß lokalem Standard für die Teilnahme geeignet.

		9. Patient hat beim Screening einen Serumfolatspiegel ≥ Untergrenze des Normalwerts (LLN). Nach Einführung des Amendments 2 waren Patienten mit einem Serumfolatspiegel beim Screening< LLN nach Erhalt einer Folatsubstitution gemäß lokalem Standard für die Teilnahme geeignet. 10. Patient hat beim Screening einen Serum-Vitamin-B12-Spiegel ≥ LLN. Nach Einführung des Amendments 2 waren Patienten mit einem Serum-Vitamin-B12-Spiegel beim Screening< LLN nach Erhalt einer Vitamin-B12-Substitution gemäß lokalem Standard für die Teilnahme geeignet. 11. Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase-Wert des Patienten sind ≤ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und Gesamtbilirubinwert beträgt ≤ 1,5 x ULN beim Screening. 12. Körpergewicht des Patienten (Postdialysegewicht bei HD-Patienten) beträgt 45,0 kg bis maximal 160,0 kg. Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten. Nach Einführung des Amendments 2 waren Patienten, die innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten hatten, waren nicht zur Teilnahme geeignet. 2. Patient hat eine bekannte Vorgeschichte eines myelodysplastischen Syndroms oder eines Multiplen Myeloms. 3. Patient hat eine bekannte erbliche hämatologische Erkrankung wie Thalassämie oder Sichelzellenanämie, reine Erythrozytenaplasie oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer der CKD. 4. Patient hat eine bekannte Hämosiderose, Hämochromatose, Gerinnungsstörung oder einen hyperkoagulierbaren Zustand. 5. Patient hat eine bekannte chronische Entzündungserkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Zöliakie), auch wenn er sich derzeit in Remission befindet. 6. Es wird erwartet, dass sich der Patient während der Studienzeit einer elektiven Operation unterzieht, die voraussichtlich zu einem signifikanten Blutverlust führen wird oder sich einer elektiven koronaren Revaskularisierung unterziehen wird. 7. Patient hat aktive oder chronische gastrointestinale Blutungen.

		8. Patient hat eine vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor erhalten. 9. Patient wurde innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung mit Eisenchelatbildnern behandelt. 10. Patient hat eine chronische Lebererkrankung (z. B. chronische infektiöse Hepatitis, chronische autoimmune Lebererkrankung, Leberzirrhose oder Leberfibrose) in der Vorgeschichte. 11. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 12. Patient hatte innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom, einen Schlaganfall, einen Anfall oder ein thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). 13. Nach Ansicht des Prüfarztes hat der Patient innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung einen unkontrollierbaren Bluthochdruck gehabt. 14. Patient hat eine oder mehr Kontraindikationen für eine Behandlung mit Epoetin alfa oder andere ESA inklusive bekannter Überempfindlichkeit. 15. Patient hat Diagnose oder Verdacht (z. B. komplexe Nierenzyste gemäß Klassifikation nach Bosniak mit Typ 2 oder höher) auf ein Nierenzellkarzinom, wie auf einer bildgebenden Methode diagnostiziert, innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung. 16. Patient hat Vorgeschichte mit bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren (nach Einführung des Protokoll-Amendment 2: ≥ 2 Jahren) geheilt oder in Remission sind; kurativ resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* oder resezierte Kolon-Polypen. 17. Patient ist positiv für: • Humanes Immundefizienz-Virus • Hepatitis B-Oberflächenantigen, oder • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper 18. Patient hat eine aktive klinisch signifikante Infektion, die sich durch eine Leukozytenzahl > ULN und/oder Fieber in Verbindung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen der Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung manifestiert. 19. Patient hat eine bekannte unbehandelte proliferative diabetische Retinopathie, ein diabetisches Makulaödem, eine Makuladegeneration oder einen retinalen Venenverschluss (bereits erblindete Patienten sind nicht ausgeschlossen). 20. Patient hat bereits eine frühere Organtransplantation (die nicht explantiert wurde) erhalten, oder der Patient ist für eine Organtransplantation vorgesehen (Patienten auf einer Transplantationsliste sind nicht ausgeschlossen). Nach Einführung des Protokoll-

		Amendment 2 waren Patienten, mit Abstoßung des Organs innerhalb 6 Monate nach Transplantation, mit Erhalt von hochdosierten Immunsuppressiva (nach Ansicht des Prüfarztes) oder mit geplanter Organtransplantation nicht geeignet. 21. Patient hat an einer interventionellen klinischen Studie teilgenommen oder wurde innerhalb von 4 Wo. vor Screening mit einem Prüfpräparat behandelt. 22. Patient hat eine mit Arzneimitteln behandelte Gastroparese, Kurzdarmsyndrom oder jegliche andere gastrointestinale Erkrankung, die zu einer reduzierten Absorption des Prüfarzneimittels führen kann. 23. Patient hat während der Studie voraussichtlich eine Dapson- oder Androgen-Anwendung in beliebiger Dosierung oder eine erwartete chronische Anwendung von Acetaminophen/Paracetamol > 2,0 g/Tag. 24. Patient hat Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren (nach Einführung von Protokoll-Amendment 2: innerhalb 6 Monate) vor der Randomisierung. 25. Gebärfähige Frauen, sofern sie nicht vollständige sexuelle Abstinenz praktizieren oder die Kombination zweier Methoden zur Empfängnisverhütung vornehmen (z. B. orale Kontrazeptiva, Progesteron-Depot oder Intrauterinpessar in Kombination mit einer Barrieremethode wie z. B. Kondom oder Diaphragma). Männliche Patienten (ohne Vasektomie) mit gebärfähigen Sexualpartnern, die keine vollständige sexuelle Abstinenz praktizieren oder Empfängnisverhütung vornehmen. 26. Schwangere und stillende Frauen 27. Patient hat eine Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für einen Patienten in dieser Studie darstellen kann, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälschen oder die Studienteilnahme beeinträchtigen kann. Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 76 Zentren in den USA und Puerto Rico.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert: • Arm 1: Patienten wurden von einer Epoetin-, Darbepoetin alfa- oder Mircera®-Behandlung auf eine Roxadustat-Behandlung umgestellt. • Arm 2: Patienten wurden von einer Epoetin-, Darbepoetin alfa oder Mircera®-Behandlung auf eine Epoetin alfa-Behandlung umgestellt. Die Randomisierung führte zu einem Gesamtverhältnis von 1:1 zwischen Patienten, die oral verabreichtes Roxadustat oder sc- oder iv-injiziertes Epoetin alfa erhielten. Während des Behandlungszeitraums nahmen die Patienten von Tag 1 in Wo. 1-2 an wöchentlichen Studienvisiten teil,

gefolgt von Studienvisiten in jeder zweiten Wo. von Wo. 4-24. Ab Wo. 28 fanden bis zum Ende der Behandlung (EOT) alle 4 Wo. Studienvisiten statt.

Roxadustat (Prüfsubstanz)

Roxadustat wird als rote, ovale Filmtabletten zur oralen Verabreichung in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert.

Zu den Hilfsstoffen gehören Laktosemonohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Rotes Opadry II.

Dosierung und Verabreichung:

Roxadustat-Tabletten werden bei jeder Studienvisite während des Behandlungszeitraums mit einem definierten Dosierungsschema und Anweisungen zur Selbstverabreichung ausgegeben. Die Einnahme erfolgt in etwa zur selben Zeit unabhängig vor Beginn der Dialyse. Die Tabletten sind als Ganzes zu schlucken und können unabhängig vom Essen eingenommen werden.

Die anfängliche Roxadustat-Dosis basiert auf einer Umrechnungstabelle und wird durch die durchschnittliche wöchentliche Epoetin- oder Darbepoetin alfa-Dosis des Patienten innerhalb von 4 Wo. bzw. Mircera®-Dosis innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung bestimmt

Epoetin[a] (IE/Wo.)	**Darbepoetin alfa**[b] (µg/Wo.)	**Mircera**[(R)c] (µg/Monat)	**Roxadustat**[d] (mg/Dosierung) TIW
< 5.000	< 25	< 80	70
5.000 - 8.000	25 - 40	80 - 120	100
> 8.000 - 16.000	> 40 - 80	> 120 - 200	150
> 16.000	> 80	> 200	200

a Durchschnittlich verordnete wöchentliche Dosis in den letzten 4 Wo. vor der Randomisierung.
b Falls Darbepoetin alfa zweiwöchentlich gegeben wurde, wurde die Hälfte der Dosis zur Berechnung der wöchentlichen Dosis herangezogen.
c Durchschnittlich verordnete monatliche Dosis (4 Wo.) in den letzten 8 Wo. vor der Randomisierung.
d Die Anfangsdosis war 1 Stufe höher bei einem mittleren Hb-Wert zur Randomisierung < 10.0 g/dl, die Höchstdosis von 3,0 mg/kg/Dosis war nicht zu überschreiten.

Alle Patienten, die Roxadustat erhalten, beginnen und setzen die Roxadustat-Dosierung mit einer Dosierungsfrequenz von TIW über den gesamten Studienzeitraum fort, sofern keine Dosisanpassung aufgrund übermäßigen Hämatopoese erforderlich war. Der Zeitraum zwischen 2 Roxadustat-Verabreichungen sollte mind. 2 Tage und maximal 4 Tage betragen.

Die Dosisanpassung von Roxadustat erfolgt nach vorher festgelegten Dosisanpassungsregeln. Ein Anstieg des Hb-Wertes > 2g/dl in 4 Wo. oder ein Hb-Wert zu jeglichem Zeitpunkt ≥ 13,0 g/dl wurde als exzessive Hämatopoese angesehen und erforderte eine Dosisanpassung.

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)	**Hb-Wert (g/dl)**			
	< 10,5	**10,5 - < 12,0**	**12,0 - < 13,0**	**≥ 13,0**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung	Dosierung stoppen, Hb-Wert mind. wöchentlich
-1,0 - 1,0	↑	Keine Veränderung	↓	

> 1,0	Keine Veränderung	↓	↓	kontrollieren, Aufnahme der Dosierung, wenn Hb-Wert < 12,0 g/dl (Dosierung um einen Dosisschritt reduziert)

Dosisanpassungsregeln

- Alle Dosisanpassungen erfolgen auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue®, einem Point-of-Care-Gerät oder falls nicht verfügbar bzw. Werte unzuverlässig eines örtlichen Labors (Stat-Lab).
- Die Dosierung von Roxadustat bleibt in den ersten 4 Wo. konstant (ausgenommen Dosisanpassungen aufgrund einer exzessiven Hämatopoese).
- Dosisanpassungen sind ab Wo. 4 erlaubt und danach alle 4 Wo.. Dosisanpassungen können jederzeit außerhalb des 4-Wo.-Intervalls vorgenommen werden keine Dosisanpassungen in den letzten vier Wo. vorgenommen wurde und ein Hb-Wert < 9,0 g/dl vorliegt. Eine vorgenommene Dosisanpassung erfordert im Anschluss ein 4-Wo.-Intervall ohne weitere Dosisanpassung. Ausnahmen hiervon sind durch den Medizinischen Monitor zu genehmigen.
- Dosiserhöhungen um einen Dosisschritt (↑) und Dosisreduzierungen um einen Dosisschritt (↓) sind vorgegeben.
- Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 und 400 mg.
- Der Medizinische Monitor ist mit einzubeziehen, wenn Dosisanpassungen zu Dosierungen niedriger als 20 mg führen würden.
- Die maximale Dosierung beträgt 400 mg oder 3,0 mg/kg/Dosis, je nachdem, welcher Wert niedriger ist.
- Wenn der Hb-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um > 2,0 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden.
- Es wird nur eine Dosisreduktion bei übermäßiger Hämatopoese innerhalb eines Zeitraums von 4 Wo. empfohlen.
- Dosierungen, die aufgrund von exzessiver Hämatopoese gestoppt werden, sollten durch eine Überprüfung des Hb-Wertes in einem Zentrallabor überprüft werden. Die nachfolgenden Kontrollen der Hb-Werte sollte ebenfalls durch ein Zentrallabor erfolgen.

Epoetin alfa (Vergleichssubstanz)

Alle HD-Patienten erhalten Epoetin alfa iv dreimal wöchentlich, unabhängig von der Applikationsart/Häufigkeit zur Baseline. Eine Anpassung der Häufigkeit der Verabreichung war gemäß lokalem

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Standard für Patienten mit einem Bedarf < 1.000 IE/Wo. erlaubt. Alle Verabreichungen werden vom Prüfarzt oder einem qualifizierten Mitglied des Standortpersonals oder anderem eingewiesenen Personal, durchgeführt. Bei PD- oder HHD-Patienten war eine Verabreichung vom Patienten selbst oder von einer Pflegekraft, z. B. einem Angehörigen, durchgeführt, wenn dieser nach Meinung des Prüfarztes adäquat ausgebildet ist.

PD- oder HHD-Patienten konnten die ursprüngliche Applikationsart fortführen. Sofern der Prüfarzt eine Anpassung der Applikationsart von sc auf iv nach Randomisierung vornahm, erfolgte dies zu einem frühen Zeitpunkt (vorzugsweise vor Wo. 16)

Epoetin alfa wird jedem Studienzentrum aus kommerziellen Quellen zur Verfügung gestellt und gemäß länderspezifischer Packungsbeilage oder SmPC gelagert

<u>Dosierung und Verabreichung</u>

Die intiale Epoetin-alfa-Dosis basiert auf einer Umrechnungstabelle und wird durch die durchschnittliche wöchentliche ESA-Dosis des Patienten innerhalb von 4 Wo. bzw. Mircera®-Dosis innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung bestimmt
<table>
<tr><th>Baseline ESA</th><th>Umrechnungsfaktor</th></tr>
<tr><td>Epoetin (alfa, beta, theta, zeta, delta, omega) (IE/Wo.)[a]</td><td>x 1</td></tr>
<tr><td>Darbeopetin alfa (µg/Wo.)[a]</td><td>x 200</td></tr>
<tr><td>Mircera® (µg/4 Wo.)[b]</td><td>x 70 - 80
(für geringere Mircera®-Dosierungen, ist ein geringerer Umrechnungsfaktor nach Ermessen des Prüfarztes möglich)</td></tr>
<tr><td colspan="2">a mittlere wöchentliche ESA-Dosierung 4 Wo. vor Randomisierung
b mittlere monatliche (4-wöchige) ESA-Dosierung acht Wo. vor Randomisierung</td></tr>
</table>
Die Dosierung von sc Epoetin alfa bei PD- oder HD-Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes auf eine iv-Gabe dreimal wöchentlich umgestellt wurde, wurde durch dem Prüfarzt gemäß lokalen Bestimmungen festgelegt.

<u>Dosisanpassungsregeln</u>

Während des Behandlungszeitraums werden Dosisanpassungen von Epoetin alfa in Übereinstimmungen mit den länderspezifischen Packungsbeilagen oder SmPC vorgenommen.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td><u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>

• Der primäre Wirksamkeitsendpunkt außerhalb der USA ist die Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36) ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie (d. h. eine Erythrozytentransfusion) durchgeführt wurde, bei Patienten, die unter Originalprotokoll rekrutiert wurden.</td></tr>
</table>

		• Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) ist die Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie, bei Patienten, die unter Originalprotokoll rekrutiert wurden. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Außerhalb der USA: Hb-Ansprechen, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde. • US (FDA): Anteil der Patienten mit mittlerem Hb-Wert ≥ 10,0 g/dl während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie. • Veränderung zur Baseline des mittleren Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28. • Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline im Vergleich zum mittleren Spiegel in den Wo. 18 bis 24 für Patienten mit Baseline hs-CSP > ULN • Mittlere monatliche iv-Eisensubstitution pro Patienten in den Wo. 28 bis 52 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.). • Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion während der Behandlung. • Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit (PF) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. • Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne Vitalität (VT) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. • Blutdruckauswirkung: o Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks in den Wo. 20 bis 28. o Zeit bis zum ersten Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 28 bis 52 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg) <u>Weitere Endpunkte:</u> • Aufrechterhaltung des Hb-Wertes: o Langzeitveränderung des Hb-Wertes zu Baseline gemittelt über die Wo. 44 bis 52, ohne Einsatz von Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. o Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline gemittelt über die Wo. 96 bis 104, ohne Einsatz von Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und

		während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. o Veränderung des Hb-Wertes von Baseline zu jedem Zeitpunkt nach der Dosierung. o Anteil der Patienten mit Hb-Wert ≥ 10 g/dl gemittelt über die Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und Wo. 96 bis 104, ohne Einsatz von Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. o Anteil der Patienten mit Hb-Wert ≥ 10 g/dl in den Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104 unabhängig von der Anwendung einer Rescue-Therapie. o Anteil der Patienten mit Hb-Wert zwischen 10 g/dl und 12 g/dl gemittelt über die Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104, ohne Einsatz von Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. o Anteil der Patienten mit Hb-Wert zwischen 10 g/dl und 12 g/dl in den Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104 unabhängig von der Anwendung einer Rescue-Therapie. o Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline des mittleren Hb-Wertes der Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104 unabhängig von der Anwendung einer Rescue-Therapie. • Eisensubstitution: o Zeit bis und Anteil von Patienten mit iv-Eisensubstitution o Mittlere monatliche iv-Eisensubstitution (mg) pro Patienten während der Wo. 28 bis 52, der Wo. 53 bis 104 und der Wo. 105-EOT o Mittelwert der monatlichen oralen Eisensubstitution (mg) pro Patienten während der Wo. 28 bis 52, der Wo. 53 bis 104 und der Wo. 105-EOT. o Anteil von Patienten mit nur oraler Eisensubstitution (Wo. 1 bis 52). • Hospitalisierungen: o Zeit bis zur ersten Hospitalisierung oder Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung (% der Patienten) bis Wo. 52, 7 Tage nach der letzten Dosis. o Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts aufgrund von UE pro Patientenexpositionsjahr. o Anzahl der Tage im Krankenhaus oder Pflegeeinrichtungen aufgrund von UE pro Patientenexpositionsjahr o Anzahl der Tage in medizinischen Einrichtungen (Krankenhaus, Pflegeeinrichtung, Notaufnahme, Observierung über Nacht) aufgrund von UE pro Patientenexpositionsjahr. • Verpasste Dialysen:

		○ Anzahl verpasster Dialysen pro Patienten. ○ Anteil der Patienten mit verpassten Dialysen. ○ Anzahl verpasster Dialysetage pro Patientenexpositionsjahr. • Einsatz einer Rescue-Therapie: ○ Anteil an Patienten, die Erythrozyten-/Bluttransfusionen erhielten. ○ Anzahl der Erythrozyten-/Blut-Packungen pro Expositionsmonat. ○ Anteil der Patienten mit einer Rescue-Therapie (zusammengesetzt aus Erythrozytentransfusion und/oder ESA als Rescue-Therapie). ○ Zeit bis zur initialen Rescue-Therapie. • Veränderungen des Cholesterinspiegels ○ Veränderung von Baseline zu jeder Studienvisite nach der Dosierung in ▪ Gesamtcholesterin. ▪ Verhältnis LDL/Lipoprotein hoher Dichte (HDL). ▪ Nicht-HDL-Cholesterin. ▪ Anteil der Patienten mit Erreichen des Ziels LDL < 100 mg/dl, gemittelt über die Wo. 12 bis 28 (für Patienten mit Baseline LDL ≥ 100 mg/dl). • Blutdruckauswirkung: ○ Erreichen eines Behandlungsziels bei ESRD-Patienten (Prädialyse-SBP < 140 mmHg und DBP < 90 mmHg) basierend auf dem über die Wo. 12 bis 28 berechneten mittleren SBP und mittleren DBP. ○ Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Hypertonie von Baseline während der Wo. 1 bis 36 definiert als Anstieg von Baseline ≥ 20 mmHg SBP und SBP ≥ 170 mmHg oder Anstieg von Baseline ≥ 15 mmHg DBP und DBP ≥ 100 mmHg. ○ Zeit bis zu einem behandlungsbedingtem UE Hypertonie. ○ Zeit bis zur Verschlechterung von Baseline bis zur Intensivierung der antihypertensiven Therapie. ○ Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Hypertonie, definiert als Anstieg von Baseline ≥ 20 mmHg SBP und SBP ≥ 170 mmHg oder Anstieg von Baseline ≥ 15 mmHg DBP und DBP ≥ 100 mmHg. ○ Anteil der Patienten mit einem behandlungsbedingtem UE Hypertonie. ○ Anteil der Patienten mit Intensivierung der antihypertensiven Therapie. • Thrombose am Gefäßzugang (für HD-Patienten): ○ Zeit bis zu einem behandlungsbedingtem UE Thrombose am Gefäßzugang.

		○ Anteil der Patienten mit einem behandlungsbedingtem UE Thrombose am Gefäßzugang. • Fragebögen zur HRQoL: ○ Veränderung von Baseline auf den Durchschnittswert der Wo. 12 bis 28 und der Wo. 28 bis 52 in: ▪ Domäne Vitalität (VT) des Instruments SF-36. ▪ SF-36 Bewertung der physischen Komponente. ▪ Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Anämie Subskala (FACT-An). ▪ FACT-An Gesamtscore. ▪ EuroQol European Quality of Life 5 Domain 5 Level (EQ-5D 5L) Score und weitere Komponenten des SF-36. • Hepcidin, Eisenstatus, HbA1c: ○ Veränderungen von Baseline zu jeder Studienvisite in: ▪ Serum-Hepcidin. ▪ Serum-Ferritin (Gesamt und in den Subgruppen Baseline-Werte < 400 ng/ml und ≥ 400 ng/ml). ▪ TSAT (Gesamt und in den Subgruppen Baseline-Werte < 400 ng/ml und ≥ 400 ng/ml). ▪ HbA1c (alle Patienten, Patienten ohne Diabetes in Vorgeschichte, Patienten mit Diabestes in Vorgeschichte). <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse. • Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Unerwünschte Ereignisse. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Klinisch signifikante Veränderungen in Laborparametern verglichen zu Baseline. • Vitalparameter, EKG, Laborparameter, körperliche Untersuchung, klinische Laborparameter. • Bewertung folgender UE in verschiedenen Roxadustat Phase-III-Studien durch ein verblindetes Komitee: ○ Tod durch jegliche Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt wegen kongestivem Herzversagen, tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Thrombose am Gefäßzugang. ○ Zahlreiche regionsspezifische gepoolte Sicherheitsanalyen, die in regionsspezifischen SAP beschrieben werden. ○ Nur in den USA: MACE als primärer Sicherheitsendpunkt, definiert als Zeit bis zum Auftreten von Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Schlaganfall).

		Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten: • Screening-Periode: bis zu 6 Wo. (Für Patienten unter Mircera®-Therapie bis zu 8 Wo.). • Behandlungszeitraum: variabel für die einzelnen Patienten, minimale Behandlungsdauer 52 Wo., bis zu ca. 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten. • Follow-Up: 4 Wo.. Im Verlauf der Studie werden Visiten und Beurteilungen gemäß der Definition im Studienablaufplan durchgeführt. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Tag 1 (Randomisierung und Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Roxadustat oder ESA) sollen an Tag 1 erfolgen, welcher einem Tag entsprechen sollte, an dem die nächste Dosis ESA verabreicht worden wäre. Alle Untersuchungen wurden vor der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments vorgenommen. Bei HD-Patienten erfolgten die Erhebungen (ausgenommen HRQoL und Gewicht) vor oder zum Dialysebeginn. • Wöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 1 bis 2. • Zweiwöchentlich (± 4 Tage) in Wo. 4 bis 24. • Vierwöchentlich (± 4 Tage) ab Wo. 28. • Zum Behandlungsende (EOT) (± 7 Tage). <u>Erhebungszeitpunkte im Follow-Up:</u> • Zum Studienende (EOS) (Behandlungsende + 4 Wo.) (± 7 Tage). <u>Erhebungszeitpunkte in Nachbeobachtungszeit (Long-term Follow-Up):</u> • Im Fall eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wird der Patient die EOT und EOS- Visiten abschließen. Danach wird der Patient, sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde, alle 3 bis 6 Monate bis zur Beendigung der Studie auf kardiovaskuläre Ereignisse, Vitalstatus und Hospitalisierung nachbeobachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mindestens 600 Patienten (bis zu 1.200 Patienten) werden randomisiert, um Roxadustat oder Epoetin alfa, Open-Label in einem Verhältnis von 1:1 zu verteilen. <u>USA:</u> Mit mind. 600 randomisierten Patienten wird die Studie mind. 99 % Power liefern, um die statistische Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt für die Einreichung in den USA nachzuweisen (Veränderung zu Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums Wo. 28 bis Wo. 52). <u>Außerhalb der USA:</u>

		Die Studie wird mind. 99 % Power liefern, um die statistische Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt für die Einreichung außerhalb der USA (Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums Wo. 28 bis Wo. 36). Dem liegt eine Differenz (Roxadustat minus ESA) von -0,30 g/dl, eine Grenze für Nichtunterlegenheit bezüglich dieser Differenz von 0,75 g/dl und eine Standardabweichung von 1,25 g/dl zugrunde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine interaktive Web-Antworttechnologie in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden Faktoren stratifiziert: • Hb-Wert zum Screening: ≤ 10,5 g/dl vs. >10,5 g/dl. • Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen: Ja vs. Nein. • Durchschnittlich verordnete wöchentliche Epoetin alfa-Dosis (oder äquivalente Epoetin-Dosis für Nicht-Epoetin-Patienten) in den 4 Wo. vor der Randomisierung: ≤ 150 IE/kg/Wo. vs. > 150 IE/kg/Wo.. • Region: USA vs. Außerhalb der USA.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und die Behandlungszuweisungen werden über das Interaktive Web-Antwortsystem (IRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte durch das IRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal das IRS, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Ein unabhängiges, verblindetes Komitee beurteilte präspezifizierte kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse.

	wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Vergleiche werden mit zweiseitigen Tests auf dem Signifikanzniveau α=0,05 durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. <u>USA</u> Nullhypothese: Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während der Wo. 28 bis Wo. 52 in der Roxadustat-Gruppe ≤ der Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes in der Epoetin alfa-Gruppe minus 0,75 g/dl Alternativhypothese: Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während der Wo. 28 bis Wo. 52 in der Roxadustat-Gruppe > der Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes in der Epoetin alfa-Gruppe minus 0,75 g/dl <u>Außerhalb der USA</u> Nullhypothese: Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während der Wo. 28 bis Wo. 36 in der Roxadustat-Gruppe ≤ der Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes in der Epoetin alfa-Gruppe minus 0,75 g/dl Alternativhypothese: Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während der Wo. 28 bis Wo. 36 in der Roxadustat-Gruppe > der Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes in der Epoetin alfa-Gruppe minus 0,75 g/dl. <u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich für sekundäre Endpunkte die Analysen auf das FAS in den USA und das PPS für Nichtunterlegenheit bzw. FAS für Überlegenheit außerhalb der USA. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der EU (EMA-Einreichung) wird auf Basis des PPS ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline wird mittels MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Die Nullhypothese wird verworfen, falls das zweiseitige 95 %-ige Konfidenzintervall für die Differenz der kleinsten quadratischen Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen aus dem MMRM vollständig über -0,75 g/dl liegt.

		Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) wird auf Basis der ITT-Population, des FAS und des PPS ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline, unabhängig von Rescue-Therapie, wird mittels ANCOVA mit multipler Imputation für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Die Nullhypothese wird verworfen, falls das zweiseitige 95 %-ige Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen aus der ANCOVA mit multipler Imputation vollständig über 0,75 g/dl liegt. *Anteil der Patienten mit mittlerem Hb-Wert ≥ 10 g/dl während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie.* Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Ansprechen zwischen den Studienarmen wird basierend auf dem FAS mit Hilfe eines adjustierten Miettinen-&-Nurminen-Ansatzes analysiert. Es wird eine Nichtunterlegenheits-spanne von -15 % des unteren 95 %-igen Konfidenzintervalls herangezogen. *Anteil der Patienten mit mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie angewendet wurde.* Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Ansprechen zwischen den Studienarmen wird basierend auf dem PPS mit Hilfe eines adjustierten Miettinen-&-Nurminen-Ansatzes analysiert. Es wird eine Nichtunterlegenheits-spanne von -15 % des unteren 95 %-igen Konfidenzintervalls herangezogen. *Veränderung zur Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28.* Die Veränderung der mittleren Cholesterinspiegel zur Baseline wird auf Basis des FAS mittels MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Eine Überlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa unter 0 liegt. *Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline im Vergleich zum mittleren Spiegel in den Wo. 18 bis 24 für Patienten mit Baseline hsCRP > ULN* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis der ITT und PPS mittels ANCOVA mit multipler Imputation für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Es sind sowohl auf Nichtunterlegenheit und Überlegenheit getestet. Eine Differenz von -0,75 wird als Nichtunterlegenheitsgrenze definiert. *Mittlere monatliche iv-Eisengabe pro Patienten in den Wo. 28 bis 52 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.).* Die mittlere monatliche iv-Eisengabe wird auf Basis des FAS mittels ANCOVA analysiert. Eine Überlegenheit liegt

		vor, falls die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen KI der Differenz zwischen Epoetin alfa und Roxadustat über 0 liegt. *Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion* Die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion wird auf Basis des FAS und PPS mittels adjustiertem Cox-Regressionsmodell zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Eine Nichtunterlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen KI des HR < 1,8 ist. Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Wo. 20 bis 28 Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des FAS mittels MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen Epoetin alfa berechnet. Eine Überlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa (Roxadustat – Epoetin alfa) unter 0 liegt. *Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Hypertonie* Die Zeit bis zur Verschlechterung der Hypertonie wird auf Basis des FAS mittels adjustiertem Cox-Regressionsmodell zwischen den Behandlungsgruppen verglichen, Eine Überlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen KI des HR < 1 ist. <u>Analysen zur Sicherheit</u> Sicherheitsanalysen werden mit dem Safety Analysis Set (SAF) durchgeführt. Für jeden Sicherheitsparameter wird die letzte Untersuchung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments als Baseline-Wert für alle Analysen verwendet. Alle unerwünschten Ereignisse werden mit Hilfe der aktuellen MedDRA Version kodiert. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst. UE werden als Anzahl und Anteil pro Studienarm dargestellt nach SOC, PT, Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation dargestellt. Für UE von besonderem Interesse wird die Inzidenzrate pro Patientenexpositionsjahr angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: Primärer Endpunkt: • Geschlecht • Altersgruppe • Baseline Hb-Wert • Mittlere wöchentliche Baseline Epoetin alfa-Dosis • Baseline CRP-Wert • Anamnese von kardiovaskulären/zerebro-vaskulären/thromboembolischen Ereignissen • Baseline Eisenspeicher-Status • SD vs. ID

		Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline im Vergleich zum mittleren Spiegel in den Wo. 18 bis 24 • Baseline hsCRP • Baseline ESA-Dosiskategorie • Dialysestatus Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36) zur Baseline o MMRM o PMM (LMCF) • Hospitalisierung o Mögliche Sensitivitätsanalyse unter alleiniger Berücksichtigung von Hospitalisierung aufgrund UE (Ausschluss elektiver Prozeduren)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie SIERRAS (Abbildung Anhang 4G-1663)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 741 Personen randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Epoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: • Roxadustat: n = 370 • Epoetin alfa: n = 371 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 370 • Epoetin alfa: n = 370 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: USA • Roxadustat: n = 370 • Epoetin alfa: n = 371 Außerhalb der USA • Roxadustat: n = 303 • Epoetin alfa: n = 324
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie SIERRAS (Abbildung Anhang 4G-1663)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 15.01.2015 mit der Einschreibung des ersten Probanden. Es sollten mind. 600 Probanden randomisiert werden. Das Screening endete mit 741 randomisierten Probanden. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 auf den Roxadustat- oder Epoetin alfa-Arm

		randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 19.09.2019. Die Probanden werden nach Behandlungsende 4 Wo. bis zum Studienende nachbeobachtet. Probanden, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, werden alle 3 bis 6 Monate bis zur Beendigung der Studie auf kardiovaskuläre Ereignisse, Vitalstatus und Hospitalisierung nachbeobachtet (Long-Term Follow-Up).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 19.09.2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

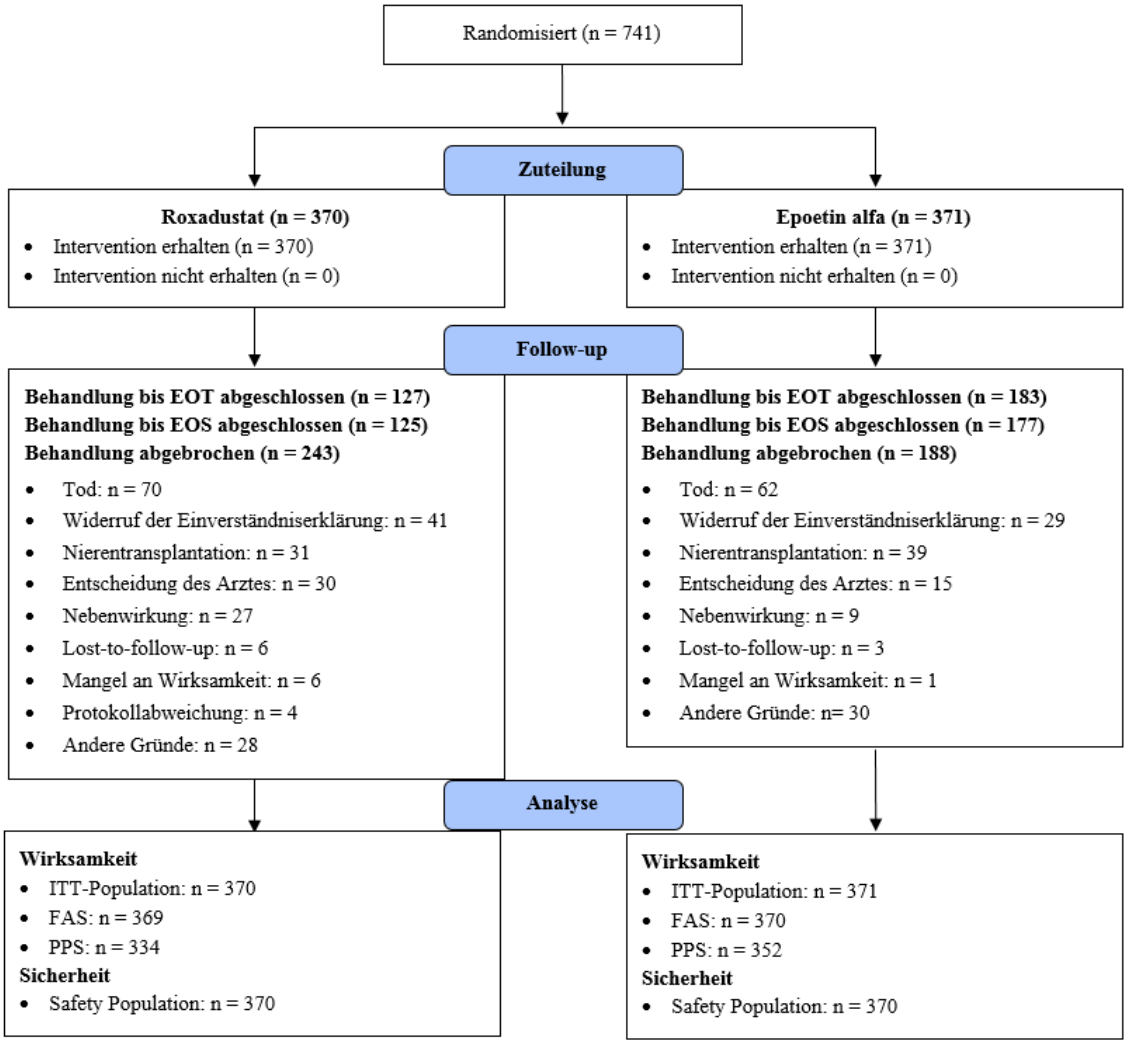


Abbildung Anhang 4G-1663: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie SIERRAS

Tabelle Anhang 4G-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PYRENEES (1517-CL-0613)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die PYRENEES-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-, Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um etwa 750 Patienten aus etwa 125 Studienzentren zu rekrutieren, die in Protokoll v2.0 auf 150 Studienzentren geändert wurden, die sich hauptsächlich in Europa befinden. Die Studie sollte wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Zulassung von Roxadustat bei der Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) in der stabilen Dialyse (SD) liefern. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa und Darbepoetin alfa bei der Erhaltungstherapie der Anämie bei Patienten mit ESRD bei SD. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Bewertung der Sicherheit von Roxadustat im Vergleich zu Epoetin alfa und Darbepoetin alfa bei der Erhaltungstherapie der Anämie bei Patienten mit ESRD bei SD. 2. Bewertung der Auswirkungen von Roxadustat auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zu Epoetin alfa und Darbepoetin alfa bei der Erhaltungstherapie der Anämie bei Patienten mit ESRD bei SD.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase-III mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder ESA (Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 30.06.2014 datiert. Insgesamt gab es 2 substanzielle und 3 nicht-substanzielle Amendments. Nicht-substanzielle und länderspezifische Änderungen hatten keinen Einfluss auf die Gesamtbeurteilung dieser Studie und waren weitgehend administrativer Natur. Diese Studie ist Teil eines globalen klinischen Entwicklungsprogramms der Phase-III und wurde angepasst, um die Entwicklung in allen Regionen weltweit zu unterstützen. Nach der laufenden Abstimmung zwischen Entwicklungspartnern und Zulassungsbehörden, der U. S. Food and Drug Administration (FDA) und Änderungen der Protokolle anderer laufender Studien in diesem Programm wurde die maximale Dosis von Roxadustat in der substantiellen Änderung 1 (Protokoll v2.0) von 3,5 mg/kg auf

		3,0 mg/kg reduziert, um sie an das gesamte Entwicklungsprogramm anzupassen. Änderung nach Randomisierung: Substanzielles Amendment 1, Protokoll v2.0 (13.05.2015): Die wichtigsten Protokolländerungen waren: • Bei Patienten, die in den Roxadustat-Arm randomisiert wurden, wurde die Höchstdosis von 3,5 mg/kg auf 3,0 mg/kg reduziert. • Für Patienten, die in den ESA-Arm (d. h. Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa) randomisiert wurden, wurden Dosierungsfrequenzen in die vom Protokoll vorgegebenen Frequenzen umgewandelt, unabhängig von zuvor spezifizierten Verabreichungshäufigkeiten vor der Randomisierung. • Ein weiterer primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt, um die Einreichung der Daten an die FDA zu unterstützen. Der bestehende primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde speziell für die EU-Einreichung spezifiziert. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt (Patient-Global-Impression-of-Change, PGIC) wurde hinzugefügt. Keine dieser Änderungen war auf Sicherheitsbedenken zurückzuführen. Substanzielles Amendment 2, Protokoll v3.0 (30.05.2017): Wesentliche Änderungen • Die Behandlungsdauer wurde von 104 Wo. auf eine variable Behandlungsdauer mit mind. 52 Wo. und maximal 104 Wo. geändert. • Eine geplante Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn alle Patienten 52 Wo. der Behandlung abgeschlossen hatten; diese Interimsanalyse wurde gestrichen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung gemäß des Institutional Review Board (IRB)-/Independent Ethics Committee (IEC) liegt vor und Datenschutzerklärung gemäß den nationalen Bestimmungen wurde vom Patienten oder dem gesetzlich befugten Vertreter vor allen studienbezogenen Verfahren (einschließlich des Absetzens verbotener Medikamente, falls zutreffend) eingeholt. 2. Alter des Patienten ist ≥ 18 Jahre. 3. Patient befindet sich in einer stabilen Hämodialyse- (HD), Hämodiafiltration- (HDF) oder Perinotealdialyse-(PD) Behandlung mit dem gleichen Dialysemodus für ≥ 4 Monate vor der Randomisierung. 4. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, muss der Gefäßzugang über eine native arteriovenöse (AV) Fistel

		oder ein Implantat oder einen permanenten, getunnelten Katheter erfolgen. 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. ([max - min]/max ≤ 0,3) während 4 Wo. vor der Randomisierung. Patienten, die Epoetin beta pegol (Mircera®) einnehmen, werden nicht eingeschlossen. 6. Mittelwert der 3 aktuellsten Hb-Werte des Patienten, die vom Zentrallabor während der Screening-Periode im Abstand von mind. 4 Tagen gemessen wurden, muss ≥ 9,5 g/dl und ≤ 12,0 g/dl mit einer absoluten Differenz ≤ 1,3 g/dl zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert betragen. Der letzte Hb-Wert muss innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung (Tag 1) liegen. 7. Patient hat beim Screening einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml (≥ 220 pmol/l). 8. Patient hat eine Transferrin-Sättigung (TSAT) ≥ 20 % beim Screening. 9. Patient hat beim Screening einen Serumfolatspiegel ≥ Untergrenze des Normalwerts (LLN). 10. Patient hat beim Screening einen Serum-Vitamin-B12-Spiegel ≥ LLN. 11. Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase-Wert (AST) des Patienten sind ≤ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und Gesamtbilirubinwert (TBL) beträgt ≤ 1,5 x ULN. 12. Körpergewicht des Patienten (Postdialysegewicht) beträgt 45,0 kg bis maximal 160,0 kg. 13. Patientin ist entweder: Nicht gebärfähig: • Postmenopausal (definiert als mind. 1 Jahr ohne Menstruation) vor dem Screening, • Oder dokumentiert chirurgisch sterilisiert. Oder wenn sie gebärfähig ist: • Erklärt sich bereit, während der Studie und für 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu versuchen, schwanger zu werden. • Muss beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben und • Falls heterosexuell aktiv, zustimmen, eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung* ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums konsequent anzuwenden, und zwar bis 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung eingesetzt werden, von denen 1 eine Barrieremethode sein muss.

		14. Patientin muss sich damit einverstanden erklären, ab dem Screening oder während des Studienzeitraums nicht zu stillen, und dies auch noch 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu tun. 15. Patientin darf ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums keine Eizellen spenden und dies auch noch 28 Tage nach letzter Gabe des Studienmedikaments nicht tun. 16. Männliche Patienten und ihre Ehepartner/Partnerin(nen) mit Kinderwunsch müssen ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie während 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden, von denen 1 eine Barrieremethode sein muss. 17. Männlicher Patienten dürfen ab dem Screening, während des gesamten Studienzeitraums und bis zu 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments keine Spermien spenden. 18. Patient stimmt zu, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende (EOS) an keiner weiteren interventionellen Studie teilzunehmen. * Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehören: • Konsistente und korrekte Anwendung etablierter oraler Verhütungsmittel. • Injizierte oder implantierte hormonale Methoden der Empfängnisverhütung. • Etabliertes Intrauterinpessar (IUD) oder Intrauterinsystem (IUS). • Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Verschlusskappe (Diaphragma oder Portik-/Gewölbekappen) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen (falls nach örtlichen Vorschriften zulässig). • Männliche Partner, die sich einer wirksamen chirurgischen Sterilisation unterzogen haben. • Partnerinnen, die sich einer wirksamen chirurgischen Sterilisation unterzogen haben, falls zutreffend. Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat innerhalb von 8 Wo. vor der Randomisierung eine Erythrozytentransfusion erhalten. 2. Patient hat eine bekannte Vorgeschichte eines myelodysplastischen Syndroms oder eines Multiplen Myeloms. 3. Patient hat eine bekannte erbliche hämatologische Erkrankung wie Thalassämie oder Sichelzellenanämie,

		reine Erythrozytenaplasie oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer der CKD. 4. Patient hat eine bekannte Hämosiderose, Hämochromatose, Gerinnungsstörung oder einen hyperkoagulierbaren Zustand. 5. Patient hat eine bekannte chronische Entzündungserkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Zöliakie), auch wenn er sich derzeit in Remission befindet. 6. Es wird erwartet, dass sich der Patient während der Studienzeit einer elektiven Operation unterzieht, die voraussichtlich zu einem signifikanten Blutverlust führen wird oder sich einer elektiven koronaren Revaskularisierung unterziehen wird. 7. Patient hat aktive oder chronische gastrointestinale Blutungen. 8. Patient hat eine vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor erhalten. 9. Patient wurde innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung mit Eisenchelatbildnern behandelt. 10. Patient hat eine chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose oder Leberfibrose). 11. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 12. Patient hatte innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom, einen Schlaganfall, einen Anfall oder ein thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). 13. Nach Ansicht des Prüfarztes hat der Patient innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung unkontrollierbaren Bluthochdruck gehabt. 14. Patient hat eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Epoetin alfa (Eprex®), Darbepoetin alfa (Aranesp®) oder einen ihrer Hilfsstoffe. 15. Patient hat Diagnose oder Verdacht (z. B. komplexe Nierenzyste gemäß Klassifikation nach Bosniak mit Typ 2F oder höher) auf ein Nierenzellkarzinom, wie auf renalem Ultraschall oder einer anderen geeigneten bildgebenden Methode diagnostiziert, innerhalb von 12 Wo. vor der Randomisierung. 16. Patient hat Vorgeschichte mit bösartigen Erkrankungen, mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren geheilt oder in Remission sind; kurativ resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* oder resezierte Kolon-Polypen. 17. Patient ist positiv für: • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) • Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), oder • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb)

		18. Patient hat eine aktive klinisch signifikante Infektion, die sich durch eine Leukozytenzahl > ULN und/oder Fieber in Verbindung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen der Infektion innerhalb einer Wo. vor der Randomisierung manifestiert. 19. Patient hat eine bekannte unbehandelte proliferative diabetische Retinopathie, ein diabetisches Makulaödem, eine Makuladegeneration oder einen retinalen Venenverschluss. 20. Patient hat bereits eine frühere Organtransplantation (die nicht explantiert wurde) erhalten, oder der Patient ist für eine Organtransplantation vorgesehen. 21. Patient hat an einer interventionellen klinischen Studie teilgenommen oder wurde innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten oder innerhalb einer durch nationales Recht festgelegten Grenze, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor Beginn des Screenings mit Prüfpräparaten behandelt. 22. Patient hat während der Behandlung oder der Nachbeobachtungszeit der Studie voraussichtlich eine Dapson-Anwendung in beliebiger Dosierung oder eine erwartete chronische Anwendung von Acetaminophen/Paracetamol > 2,0 g/Tag. 23. Patient hat Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung. 24. Patient hat eine Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für einen Patienten in dieser Studie darstellen kann, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälschen oder die Studienteilnahme beeinträchtigen kann. Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, ca. 150 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Frankreich, Georgien, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Slowakei, Spanien und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert: • Arm 1: Patienten wurden von einer Epoetin- oder Darbepoetin-alfa-Behandlung auf eine Roxadustat-Behandlung umgestellt. • Arm 2: Patienten setzten die ESA-Behandlung fort, d. h. Epoetin alfa, falls sie mit einem beliebigen Epoetin (d. h. Epoetin alfa, beta, theta, zeta, delta oder omega) vorbehandelt wurden, oder Darbepoetin alfa, falls sie mit Darbepoetin alfa vorbehandelt wurden, mit ungefähr der gleichen durchschnittlichen wöchentlichen Dosis, die der Patient vor der Randomisierung erhalten hatte. Ein Wechsel von Epoetin alfa zu Darbepoetin alfa oder umgekehrt war während der Behandlungszeit nicht erlaubt.

Im Falle einer Randomisierung auf Epoetin alfa wurden alle zuvor verwendeten Epoetinderivate als dosisäquivalent betrachtet und 1:1 auf Epoetin alfa umgestellt.

Die Randomisierung führte zu einem Gesamtverhältnis von 1:1 zwischen Patienten, die oral verabreichtes Roxadustat oder sc- oder iv-injiziertes Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa erhielten.

Während des Behandlungszeitraums nahmen die Patienten von Tag 1 bis Wo. 8 an wöchentlichen Studienvisiten teil, gefolgt von Studienvisiten in jeder zweiten Wo. von Wo. 10 bis 36. Ab Wo. 36 fanden bis zum Ende der Behandlung (EOT) alle 4 Wo. Studienvisiten statt.

Roxadustat (Prüfsubstanz)

Roxadustat wird als rote, ovale Filmtabletten zur oralen Verabreichung in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert.

Zu den Hilfsstoffen gehören Laktosemonohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Rotes Opadry II.

Dosierung und Verabreichung:

Roxadustat-Tabletten werden bei jeder Studienvisite während des Behandlungszeitraums mit einem definierten Dosierungsschema und Anweisungen zur Selbstverabreichung ausgegeben. Die Tabletten sind als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur zu schlucken.

Die anfängliche Roxadustat-Dosis basiert auf einer Umrechnungstabelle und wird durch die durchschnittliche wöchentliche Epoetin- oder Darbepoetin-alfa-Dosis des Patienten innerhalb von vier Wo. vor der Randomisierung bestimmt.

Epoetin* (IE/Wo.)	**Darbepoetin alfa*** (µg/Wo.)	**Roxadustat** (mg/Dosierung) TIW
< 8.000	< 40	100
8.000 - 16.000	40 - 80	150**
> 16.000	> 80	200***

* Durchschnittlich verordnete wöchentliche Dosis in den letzten vier Wo. vor der Randomisierung.
** Wenn die Anfangsdosis von 150 mg die maximale Dosis von 3,0 mg/kg überschreitet, dann sind 100 mg als Anfangsdosis zu verwenden.
*** Wenn die Anfangsdosis von 200 mg die Höchstdosis von 3,0 mg/kg überschreitet, sind 150 mg als Anfangsdosis zu verabreichen.

Alle HD- und PD-Patienten, die Roxadustat erhalten, beginnen und setzen die Roxadustat-Dosierung mit einer Dosierungsfrequenz von TIW über den gesamten Studienzeitraum fort. Der Zeitraum zwischen 2 Roxadustat-Verabreichungen sollte mind. 36 Stunden betragen. Die Dosierungstage sollten während der gesamten Studie konstant bleiben. Für HD-Patienten wird empfohlen, Roxadustat nach Abschluss der Dialyse zu verabreichen, falls die Dosierung an einem Dialysetag geplant ist. Dies soll eine mögliche Verzerrung bestimmter Studienbewertungen verhindern.

Eine Ausnahme gilt für dieVisite(e), bei dem/denen Blutproben für die Pharmakokinetik- (PK) Analyse entnommen werden.

Die Dosisanpassung von Roxadustat erfolgt nach vorher festgelegten Dosisanpassungsregeln und zielt darauf ab, die Hb-Werte der Testperson zwischen 10,0 und 12,0 g/dl zu

halten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem aktuellen Hb-Wert und den Änderungen des Hb-Wertes in den vorangegangenen vier Wo.. (Abweichungen von der vier-Wo.-Periode sind jederzeit während der Studie im Falle einer übermäßigen Hämatopoese oder Hb-Wert ≥ 13,0 g/dl erlaubt).

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)[a]	**Hb-Wert (g/dl)**		
	< 10,5	**10,5 bis < 12,0**	**12,0 bis < 13,0**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung
-1,0 - 1,0	↑	Keine Veränderung	↓
> 1,0	Keine Veränderung	↓	↓

a: Subtraktion des ersten Hb-Wertes vom letzten Hb-Wert , um die Änderung zu berechnen.

Dosisanpassungsregeln

- Alle Dosisanpassungen erfolgen auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue®, einem Point-of-Care-Gerät.
- Dosiserhöhungen um einen Dosisschritt (↑) und Dosisreduzierungen um einen Dosisschritt (↓) sind vorgegeben.
- Wenn die Dosisanpassung gemäß der obigen Tabelle "Keine Veränderung" lautet, bleibt die Dosis unverändert und die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach dieser Visite.
- Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 und 400 mg.
- Die maximale Dosis ist der Dosisschritt, der pro Verabreichung 3,0 mg/kg (basierend auf dem Gewicht nach der Dialyse bei HD-Patienten und dem Gewicht abzüglich Bauchwasser auf der Basis der letzten Füllung bei PD-Patienten) oder 400 mg entspricht, je nachdem, welcher Wert niedriger ist. Bei Studienvisiten, bei denen das Gewicht erhoben wird, werden das Standardgewicht und der maximal zulässige Dosisschritt für einen Patienten angepasst, wenn die Gewichtsveränderung ≥ 5 % im Vergleich, zu dem zuvor in der Studie erhobenen Standardgewicht beträgt. Das anfängliche Standardgewicht ist das Gewicht zur Randomisierung.
- Wenn Sicherheitsbedenken bestehen, können die Prüfärzte von den Dosisanpassungsregeln für Roxadustat abweichen. Dies sollte mit dem Medizinischen Monitor besprochen und im eCRF vermerkt werden.
- Der Medizinische Monitor ist mit einzubeziehen, wenn Dosisanpassungen zu Dosierungen führen würden, die außerhalb der Grenzen des Dosisstufenbereichs liegen, d. h. niedriger als 20 mg oder höher als 400 mg.

In den folgenden Fällen können Dosisanpassungen jederzeit außerhalb des 4-Wo.-Intervalls vorgenommen werden:

- Dosisreduktion bei übermäßiger Hämatopoese.

		• Dosiserhöhung um einen Schritt bei Patienten mit Hb < 9,0 g/dl (HemoCue®), wobei in den vorangegangenen 4 Wo. keine Dosisanpassung erfolgte. Zu jedem Zeitpunkt, wenn Hb-Wert ≥ 13,0 g/dl gilt: • Dosierung wird gestoppt. • Wiederaufnahme der Dosierung, wenn Hb < 12,0 g/dl bei einer Dosis, die um 2 Schritte reduziert wird. • Die nächste Überprüfung der Dosisanpassung erfolgt 4 Wo. nach Wiederaufnahme der Dosierung und danach in vierwöchentlichen Abständen. Dosisanpassungen erfolgen bei übermäßiger Hämatopoese zu jedem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums: • Wenn der Hb-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um > 2,0 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden. Hinweis: Es wird nur eine Dosisreduktion bei übermäßiger Hämatopoese innerhalb eines Zeitraums von 4 Wo. empfohlen. Wenn innerhalb von 2 Wo. nach Erfüllung der Kriterien für eine übermäßige Hämatopoese eine Bluttransfusion durchgeführt oder eine ESA-Behandlung verabreicht wurde, wird empfohlen, keine Dosisreduktion für übermäßige Hämatopoese durchzuführen. Nach einer Dosisanpassung aufgrund übermäßiger Hämatopoese erfolgt die nächste Überprüfung der Dosisanpassung des Patienten 4 Wo. später und danach in vierwöchentlichen Abständen. Fällt das Dosisanpassungsintervall auf eine Studienwoche ohne Visite, sollte die Dosisanpassungsüberprüfung bei der nächsten geplanten Studienvisite durchgeführt werden. Alle Dosisentscheidungen sollen im Studiendatensatz des Patienten dokumentiert werden. **ESA (Vergleichssubstanz)** Epoetin alfa (Eprex®) wird als Lösung für die sc- oder iv-Injektion in einer vorgefüllten Spritze geliefert. Es wird zentral von einer Auftragsforschungsorganisation (CRO) in den folgenden Stärken bereitgestellt: 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 und 8.000 IE und muss gemäß UK SmPC von Eprex® verabreicht werden, oder Darbepoetin alfa (Aranesp®) wird als Lösung für die sc- oder iv-Injektion in einer vorgefüllten Spritze geliefert. Es wird zentral von einer CRO in folgenden Stärken bereitgestellt: 10, 20, 30, 40, 60 und 100 µg und muss gemäß EU SmPC von Aranesp® verabreicht werden. Alle Verabreichungen werden vom Prüfarzt oder einem qualifizierten Mitglied des Standortpersonals, vom Patienten selbst oder von einer Pflegekraft, z. B. einem Angehörigen, durchgeführt, wenn dieser gut ausgebildet und zur (Selbst-)Verabreichung bereit ist. Dosierung und Verabreichung Epoetin alfa (Eprex®) oder Darbepoetin alfa (Aranesp®) sollten entsprechend der Packungsbeilage oder der Produktinformation (UK SmPC für Eprex® und EU SmPC für

		Aranesp®) iv oder sc verabreicht werden. Die Anfangsdosis und die Häufigkeit der Verabreichung liegen im Ermessen des Prüfarztes, vorausgesetzt, dass die durchschnittliche wöchentliche Dosis ungefähr die gleiche wie vor der Randomisierung bleibt. Während der Behandlungsdauer werden Epoetin alfa und Darbepoetin alfa vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Dosierung, Dosierungshäufigkeit und Dosisanpassungen sollten in Übereinstimmung mit der UK SmPC für Eprex® und der EU SmPC für Aranesp® erfolgen. Die im Protokoll festgelegten Häufigkeiten sind einmal, zweimal oder dreimal wöchentlich für Epoetin alfa; und einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wo. für Darbepoetin alfa, unabhängig von der Häufigkeit der Verabreichung vor der Randomisierung. Darüber hinaus erlaubt das Protokoll die Verabreichung von Epoetin alfa einmal alle 2 Wo. und von Darbepoetin alfa einmal alle 4 Wo.. Diese Häufigkeiten sollen nur bei Patienten mit niedrigen ESA-Dosen verwendet werden, bei denen nicht die normalen Verabreichungshäufigkeiten angezeigt sind, und wenn sie als klinisch angemessen erachtet werden. Bei PD-Patienten ist eine Darbepoetin-Dosierung alle 4 Wo. erlaubt. Alle Verabreichungen werden vom Prüfarzt oder einem qualifizierten Mitglied des Standortpersonals oder vom Patienten selbst oder von einer Pflegekraft, z. B. einem Angehörigen, durchgeführt, wenn dieser gut ausgebildet und zur (Selbst-)Verabreichung bereit ist. Bei beiden ESA ist das Ziel der Behandlung, den Hb-Wert im Bereich von 10,0 bis 12,0 g/dl zu halten. Prüfarzt und Patienten sollten die Dosierungstage und -zeiten während der gesamten Studie konsistent halten. <u>Dosisanpassungsregeln</u> Während des Behandlungszeitraums werden die aktiven Vergleichssubstanzen Epoetin alfa (Eprex®) und Darbepoetin alfa (Aranesp®) vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Dosierung, Dosierungshäufigkeit und Dosisanpassungen sollten in Übereinstimmung mit der UK SmPC für Eprex® und der EU SmPC für Aranesp® erfolgen. Alle Dosisanpassungen wurden auf der Grundlage der Hb-Werte unter Verwendung von HemoCue mit dem Ziel, den Hb-Wert im Bereich von 10,0 bis 12,0 g/dl zu halten, vorgenommen. Der medizinische Monitor sollte mit einbezogen werden, wenn Dosisanpassungen zu Dosen von weniger als 1.000 IE Epoetin einmal alle 2 Wo. oder weniger als 10 µg Darbepoetin einmal alle 4 Wo. führen würden. Bei PD-Patienten ist eine Darbepoetin-Dosierung alle 4 Wo. erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der EU (EMA-Einreichung) ist die Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während

	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie (d. h. eine Erythrozytentransfusion für alle Patienten oder eine ESA für Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden) durchgeführt wurde. • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) ist die Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Hb-Ansprechen, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde. • Veränderung zur Baseline des mittleren Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28. • Mittlere monatliche iv-Eisensubstitution (mg) pro Patienten während Tag 1 bis Wo. 36 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.). • Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit (PF) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. • Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne Vitalität (VT) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. • Blutdruckauswirkung: o Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Wo. 20 bis 28 o Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg). <u>Weitere Endpunkte:</u> • Aufrechterhaltung des Hb-Wertes: o Hb-Ansprechen während der Wo. 28 und 36, unabhängig von der Anwendung einer Rescue-Therapie, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl. o Veränderung des Hb-Wertes von Baseline zu jedem Zeitpunkt nach der Dosierung. o Hb-Wert, gemittelt über die Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104, ohne Einsatz von Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. o Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline des mittleren Hb-Wertes der Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104 unabhängig von der Anwendung einer Rescue-Therapie.

		○ Anteil der Patienten mit Hb-Wert innerhalb von 10,0 bis 12,0 g/dl in den Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104. ○ Anteil der Patienten mit Hb-Wert innerhalb von 10,0 bis 12,0 g/dl in den Wo. 28 bis 36, 44 bis 52 und 96 bis 104 ohne Rescue-Therapie innerhalb von 6 Wo. vor und während dieser 8-wöchigen Auswertungszeiträume. • Hospitalisierungen: ○ Häufigkeit (Anzahl) von Krankenhausaufenthalten (HD-Tage werden nicht als Krankenhausaufenthalte gezählt, auch wenn sie über Nacht durchgeführt wird). ○ Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts. • Einsatz einer Rescue-Therapie: ○ Einsatz einer Rescue-Therapie (zusammengesetzt aus Erythrozytentransfusionen (alle Patienten) und ESA als Rescue-Therapie (nur in Roxadustat-Arm)). ○ Nach Erhalt von Erythrozytentransfusionen. ○ Anzahl der Erythrozytenkonserven pro Patienten. ○ Volumen der transfundierten Erythrozyten pro Patienten. • Eisensubstitution: ○ Nachdem eine iv Eisensubstitution erforderlich war. ○ Mittlere monatliche iv Eisensubstitution (mg) pro Patienten während der Wo. 37 bis 52 und der Wo. 53 bis 104 (monatlich definiert als ein Zeitraum von 4 Wo.). ○ Nachdem eine orale Eisensubstitution erforderlich war. ○ Mittelwert der monatlichen oralen Eisensubstitution (mg) pro Patienten während Tag 1 bis Wo. 36, den Wo. 37 bis 52 und den Wo. 53 bis 104 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.). • Veränderungen des Cholesterinspiegels, Apolipoproteine ○ Veränderung von Baseline zu jeder Studienvisite nach der Dosierung in ▪ Gesamtcholesterin. ▪ Verhältnis LDL/Lipoprotein hoher Dichte (HDL). ▪ Nicht-HDL-Cholesterin. ▪ Apolipoproteine A1 und B. ▪ ApoB/ApoA1-Verhältnis. ○ Häufigkeit von mittlerem LDL-Cholesterin-Wert < 100 mg/dl, berechnet über die Wo. 12 bis 28. • Blutdruckauswirkung: ○ Erreichen eines antihypertensiven Behandlungsziels bei CKD-Patienten (SBP < 140 mmHg und DBP < 90 mmHg) basierend auf dem über die Wo. 12 bis 28 berechneten mittleren SBP und mittleren DBP. • 4 Fragebögen zur HRQoL:

		○ Veränderung von Baseline auf den Durchschnittswert der Wo. 12 bis 28 in ▪ SF-36 Bewertung der physischen Komponente, ▪ Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Anämie Subskala (FACT-An), ▪ FACT-An Gesamtscore, ▪ EuroQol European Quality of Life 5 Domain 5 Level (EQ-5D 5L) Score der visuellen Analogskala (VAS). ○ PGIC (qualitative Bewertung). • Hepcidin, Eisenstatus, HbA1c: ○ Veränderungen von Baseline zu jeder Studienvisite (wenn gemessen) in: ▪ Serum-Hepcidin. ▪ Serum-Ferritin. ▪ TSAT. ▪ Gehalt an glykiertem Hämoglobin (HbA1c). <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Unerwünschte Ereignisse. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse. • Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Klinisch signifikante Veränderungen in Laborparameter verglichen zu Baseline. • Veränderungen zu Baseline: ○ Vitalparameter. ○ EKG. ○ Laborparameter. • Auftreten und Zeit bis zum Auftreten von vordefinierten kardiovaskulären und zerebrovaskuläre Ereignissen (wird separat berichtet). Verschiedene regionsspezifische gepoolte Analysen von vordefinierten bewerteten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen (wie z. B. Wichtige kardiovaskuläre Nebenwirkungen (MACE; d. h. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod jeglicher Ursache), MACE+ (d. h. MACE, Krankenhausaufenthalt wegen chronischer Herzinsuffizienz, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina Pectoris) und anderer Ereignisse) durchgeführt werden; diese Analysen werden in regionsspezifischen Plänen für gepoolte Sicherheitsanalysen detailliert beschrieben. Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten: • Screening-Periode: bis zu 6 Wo.. • Behandlungszeitraum: bis zu 104 Wo.. • Follow-Up: 4 Wo.. Im Verlauf der Studie werden Visiten und Beurteilungen gemäß der Definition im Studienablaufplan durchgeführt. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u>

		• Tag 1 (Randomisierung und Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Roxadustat oder ESA) sollen an Tag 1 erfolgen, welcher einem Tag entsprechen sollte, an dem die nächste Dosis von Epoetin oder Darbepoetin alfa den Patienten verabreicht worden wäre. Nur bei HD-Patienten müssen Postdialysegewicht und Postdialysevitalzeichen nicht vor der Randomisierung und der ersten Verabreichung von Medikamenten durchgeführt werden.). • Wöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 1 bis 8. • Zweiwöchentlich (± 2 Tage) in Wo. 10 bis 36. • Vierwöchentlich (± 3 Tage) in Wo. 40 bis 100. • Zum Behandlungsende (EOT) (± 3 Tage) in Wo. 104. <u>Erhebungszeitpunkte im Follow-Up:</u> • Behandlungsende + 2 Wo. (± 3 Tage). • Zum Studienende (EOS) (Behandlungsende + 4 Wo.) (± 3 Tage). <u>Erhebungszeitpunkte in Nachbeobachtungszeit (Post-Study Follow-Up):</u> • Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wird der Patient die EOT- Visite (EOT = Wo. 104und EOT + 2 Wo. = Wo. 106) und den EOS-Visite (EOT+ 4 Wo. = Wo. 108) abschließen. Danach werden Patienten, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, weiterhin in einem halbjährlichen Rhythmus auf Vitalstatus, SUE und kardiovaskuläre und thromboembolische UE bis zum voraussichtlichen Abschluss der Nachbeobachtungszeit (d. h. bis zum voraussichtlichen Datum in Wo. 108) oder bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung nachbeobachtet. Während der Nachbeobachtung sind keine zusätzlichen Studienvisiten erforderlich.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Substanzielles Amendment 1, Protokoll v2.0 (13.05.2015): • Ein weiterer primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt, um die Einreichung der Daten an die FDA zu unterstützen. Der bestehende primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde speziell für die EU-Einreichung spezifiziert. • Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt (PGIC) wurde hinzugefügt. Substanzielles Amendment 2, Protokoll v3.0 (30.05.2017): • Die Behandlungsdauer wurde von 104 Wo. auf eine variable Behandlungsdauer mit mind. 52 Wo. und maximal 104 Wo. geändert. • Eine geplante Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn alle eingeschlossenen Patienten 52 Wo. der Behandlung abgeschlossen hatten; diese Interimsanalyse wurde entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie verfügt über genügend Power für beide regional bezogenen primären Wirksamkeitsendpunkte.

		Ungefähr 750 Patienten werden randomisiert, um Roxadustat- oder ESA-Gabe, Open Label in einem Verhältnis von 1:1 zu verteilen. EU (EMA): Unter der Annahme, dass das Per Protocol-Analyseset (PPS) aus 80 % der randomisierten Patienten besteht, führen 750 randomisierte Patienten zu etwa 600 Patienten im PPS. Das gesamte einseitige Signifikanzniveau (alpha) ist auf 0,025 und die Nichtunterlegenheitsspanne für den primären EU-Endpunkt auf -0,75 g/dl festgelegt. Das Gesamtalpha wird jeder der beiden Testpopulationen zu gleichen Teilen zugewiesen. Wenn von einem Informationsanteil von 0,80 ausgegangen wird, wird das Gesamtalpha auf jede der beiden Testpopulationen gleich verteilt, Diese Regel entspricht einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,0174. In diesem Setting werden 300 Patienten für den Roxadustat-Arm und 300 Patienten für den ESA-Arm 97 % der Power für den statistischen Nachweis einer Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt der EU in der Gesamtstudienpopulation und die geplante Subpopulationsanalyse unter der Annahme einer Differenz (Roxadustat minus ESA) von -0,25 g/dl in der Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline und einer Standardabweichung von 1,5 g/dl benötigt. Im Fall, dass diese Annahmen nicht für die Gesamtpopulation zutreffend sind, kann das geplante Verfahren noch Aussagekraft für die Teilpopulation ermöglichen. USA (FDA): Mit 750 randomisierten Patienten (alle randomisierten Patienten) wird die Studie mind. 99 % Power liefern, um die statistische Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA im primären Endpunkt für die Einreichung in den USA nachzuweisen. Das gesamte einseitige Signifikanzniveau (α) wurde auf 0,025 und die Nichtunterlegenheitsspanne für den primären Endpunkt in den USA auf -0,75 g/dl festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine interaktive Antworttechnologie (IRT) in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder ESA.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden fünf Faktoren stratifiziert: • Vorherige ESA-Behandlung: Epoetin vs. Darbepoetin alfa. • Region: Region A vs. Region B.* • Anamese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen: Ja vs. Nein. • Durchschnittlich verordnete wöchentliche ESA-Dosis 4 Wo. vor der Randomisierung: ≤ 200 IE/kg Epoetin oder

		≤ 1 µg/kg Darbepoetin alfa vs. > 200 IE/kg Epoetin oder > 1 µg/kg Darbepoetin alfa. • Hb-Wert zum Screening: < 11,0 g/dl vs. >11,0 g/dl. * Die Zuordnung zur Region wird auf der Grundlage der Vergleichbarkeit der Gesundheitssysteme festgelegt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und die Behandlungszuweisungen werden über das Interaktive Antwortsystem (IRS) durchgeführt, das im Auftrag des Sponsors (unter der Verantwortung der Abteilung für Datenwissenschaften (DS) der APEB) eingerichtet wurde. Die Randomisierung erfolgte durch das IRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder ESA. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal das IRS, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Die Ergebnisse der Interimsanalysen und periodischer Sicherheitsdaten waren nur dem unabhängigen Datenmonitoring-Komitee (IDMC) bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Vergleiche werden mit zweiseitigen Tests auf dem Signifikanzniveau α=0,05 durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Nullhypothesen für Überlegenheitstests weisen keinen Behandlungsunterschied auf, und entsprechende Alternativhypothesen sind zweiseitig. Nullhypothesen für Nichtunterlegenheitstests beziehen sich auf eine Unterlegenheit der Roxadustat-Behandlung und sind einseitig bei α=0,025. Für die SAF-Populationsanalysen wird die tatsächliche Behandlung verwendet. Für alle anderen Analysepopulationen wird die geplante Behandlung verwendet. <u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Für alle kontinuierlichen Wirksamkeitsvariablen werden für die tatsächlichen Werte und für die Veränderungen zu Baseline bei jeder Visiten zusätzlich zu den inferentiellen Analysen deskriptive Statistiken erstellt. Ebenso werden für alle kategorischen Wirksamkeitsvariablen Häufigkeiten und Anteile pro Erhebungszeitpunkt berechnet.

		Quantitative Endpunkte mit wiederholten Messungen im Laufe der Zeit werden mit MMRM und ANCOVA mit multipler Imputation (MI) als bevorzugte Methoden zur Imputation fehlender Daten analysiert. Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich das PPS auf das Analyseset, das alle Patienten, die die Kriterien auf Patientenebene verletzen, d. h. alle Protokollverletzer, aus dem FAS ausschließt. Sofern nicht anders angegeben, werden die Analysen zur Wirksamkeit für alle Patienten und nach Art der ESA-Behandlung (Darbepoetin- und Epoetin-Patienten) durchgeführt. Bei Analysen zur Wirksamkeit nach Behandlungsarm (Roxadustat versus ESA) enthält die Liste der Kovariaten die Variable „Vorherige ESA-Behandlung“ (Epoetin versus Darbepoetin alfa). Dagegen wird für Analysen zur Wirksamkeit nach Art der ESA-Behandlung (Subpopulation Darbepoetin und Subpopulation Epoetin) die Variable „Vorherige ESA-Behandlung“ nicht in die Liste der Kovariaten aufgenommen, weil die Art der ESA-Behandlung auf der vorherigen ESA-Behandlung basiert. Für die Analysen zur Wirksamkeit nach Subgruppen wird die Subgruppenanalyse nach „Vorheriger ESA-Behandlung“ nicht in den Tabellen dargestellt werden, da diese Analyse bereits als Subpopulation nach Art der ESA-Behandlung durchgeführt wird (Subpopulation Darbepoetin und Subpopulation Epoetin). *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36), ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraums eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der EU (EMA-Einreichung) wird auf Basis des PPS ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline wird mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Die Differenz zwischen dem kleinsten quadratischen Mittelwert (Roxadustat minus ESA) und seinem zweiseitigen 100*(1-α*2)%-Konfidenzintervall wird für die Veränderung von der Baseline zum Mittelwert der Wo. 28 bis 36 als Schätzer berechnet. Das Signifikanzniveau α wird durch *a priori* definierte parametrische Kettenverfahren festgelegt. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52), unabhängig von Rescue-Therapie* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den USA (FDA-Einreichung) wird auf Basis aller randomisierten Patienten ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline, unabhängig von Rescue-Therapie, wird mittels adjustiertem ANCOVA mit multipler Imputation für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA in einem *a priori* definierten Sequenzverfahren

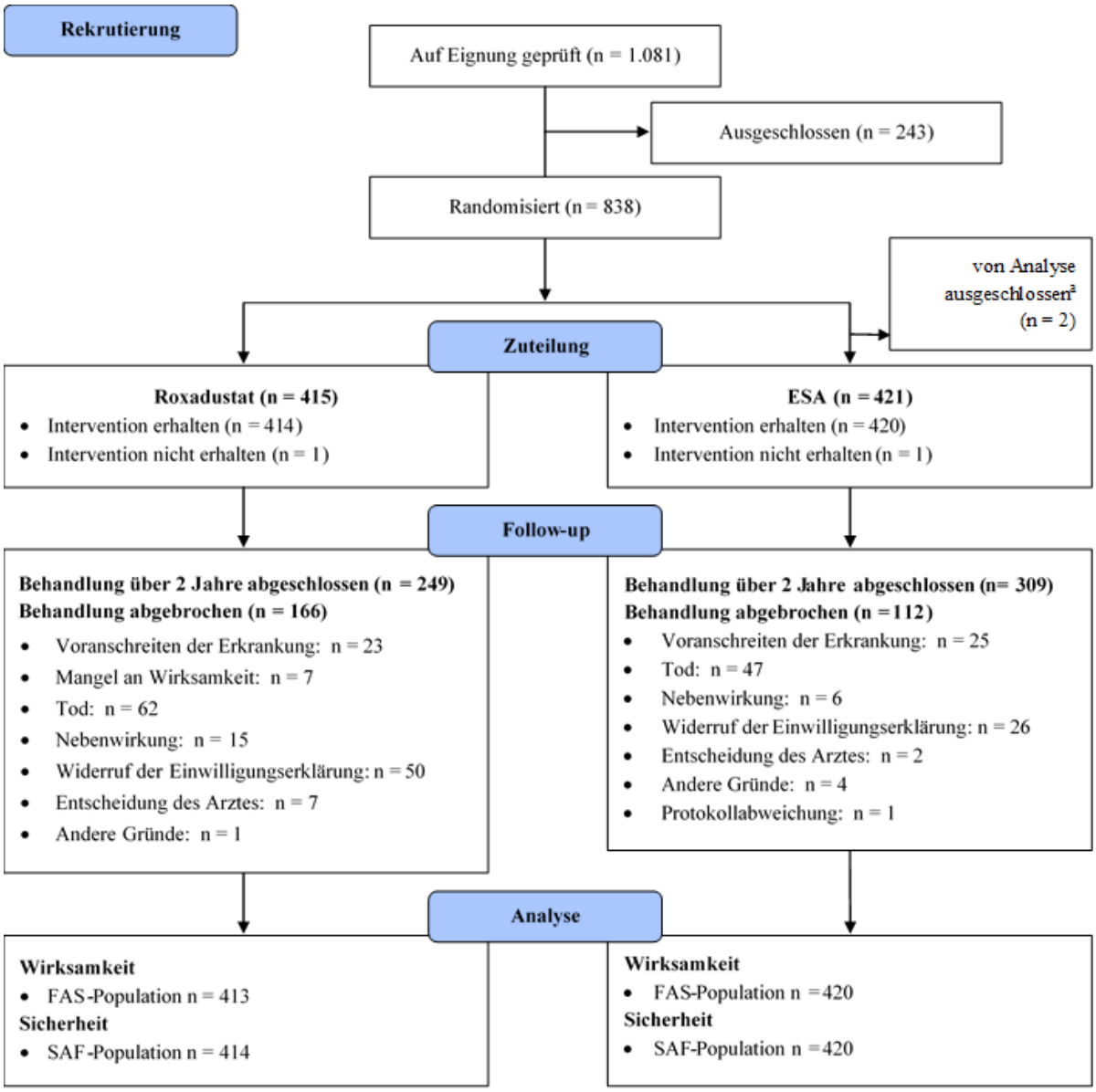
		berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Hb-Ansprechen, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dldl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie angewendet wurde* Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Ansprechen zwischen den Studienarmen wird basierend auf dem PPS mit Hilfe eines adjustierten Miettinen-&-Nurminen-(MN)-Ansatzes analysiert. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -15 % herangezogen. *Veränderung zu Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des FAS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Mittlere monatliche iv Eisensubstituion (mg) pro Patienten während Tag 1 bis Wo. 36 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.)* Die mittlere monatliche iv Eisensubstitution wird auf Basis des FAS mittels adjustiertem ANCOVA für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird auf Überlegenheit getestet. *Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit (PF) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des PPS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -3 Punkten herangezogen. *Veränderung zur Baseline des Scores der Domäne Vitalität (VT) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28* Die Veränderung zur Baseline wird auf Basis des PPS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -3 Punkten herangezogen. Veränderung zur Baseline des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Wo. 20 bis 28 Die Veränderung zur Baseline wird jeweils auf Basis des PPS und des FAS mittels adjustiertem MMRM für einen Vergleich von Roxadustat gegen ESA berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 1 mm Hg herangezogen. Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg während der Wo. 1 bis 36) Für den Vergleich der Arme bzgl. der Zeit bis zum ersten Anstieg des Blutdruckes wird basierend auf dem PPS und dem FAS jeweils die Kaplan-Meier Methode und ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell angewendet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,3 (Hazard Ratio) herangezogen.

		Analysen zur Sicherheit Sicherheitsanalysen werden mit dem Safety Analysis Set (SAF) durchgeführt. Für jeden Sicherheitsparameter wird die letzte nicht versäumte Untersuchung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments als Ausgangswert für alle Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Für die Sicherheitsanalysen nach Subgruppen wird die Subgruppenanalyse nach vorheriger ESA-Behandlung nicht in Tabellen dargestellt, da diese Analyse bereits nach Art der ESA-Behandlung durchgeführt wird (Subgruppe "Darbepoetin" und Subgruppe "Epoetin"). Alle unerwünschten Ereignisse werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0 kodiert. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst. UE werden als Anzahl und Anteil pro Studienarm und Art der ESA-Behandlung dargestellt. Die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Ereignisse/Patientenexpositionsjahr (PEY) während der Safety Emergent Periode mit TEAEs, klassifiziert nach SOC und PT, wird pro Studienarm berechnet. Da der Prozentsatz unerwünschter Ereignisse aufgrund der unterschiedlichen Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich sein kann, werden für einige UE-Kategorien zusätzlich zu den obigen Häufigkeitstabellen die Inzidenzrate (pro 100 Risikopersonenjahre) und die kumulative Inzidenz bei 0,5 Jahren, 1 Jahr, 1,5 Jahren & 2 Jahren mit dem 95 %-Konfidenzintervall unter Verwendung der Greenwood-Formel nach Studienarm und Art der ESA-Behandlung angegeben. Die Hazard Ratios einiger der TEAE-Kategorien werden unter Verwendung der Cox Proportional Hazards Regression berechnet, stratifiziert nach Region, Vorgeschichte zu kardiovaskulären Erkrankungen, vorheriger ESA-Behandlung und adjustiert auf den Hb-Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate. Für jede TEAE-Kategorie werden die Hazard Ratios (Roxadustat im Verhältnis zur ESA) und ihr 95 %iger KI berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Altersgruppe • Geschlecht • Vorherige ESA-Behandlung • Region • Baseline Hb-Wert • Dialysetyp • Anamnese von kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder thromboembolischen Erkrankungen • Baseline hsCRP-Wert Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert:

		• Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 36) zur Baseline o basierend auf FAS o basierend auf allen randomisierten Patienten o unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf PPS o unabhängig von Rescue-Therapie, basierend auf FAS o basierend auf PPS, ANCOVA o basierend auf PPS, PMM (LMCF) o basierend auf PPS, PMM (LMCF) für Roxadustat-Arm und PMM (randomisierter Arm, MAR) für ESA-Arm • Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 28 bis Wo. 52) zur Baseline, unabhängig von Rescue-Therapie o basierend auf FAS o basierend auf PPS o basierend auf allen randomisierten Patienten, MMRM o basierend auf FAS, MMRM o ohne Rescue-Therapie, basierend auf FAS o basierend auf allen randomisierten Patienten, PMM (LMCF) o basierend auf allen randomisierten Patienten, PMM (LMCF) für Roxadustat-Arm und PMM (randomisierter Arm, MAR) für ESA-Arm • Hb-Ansprechen, definiert als mittlerer Hb-Wert während der Wo. 28 bis 36 innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl, ohne dass innerhalb von 6 Wo. vor und während dieses 8-wöchigen Auswertungszeitraumes eine Rescue-Therapie angewendet wurde o basierend auf FAS o basierend auf PPS • Veränderung zu Baseline des mittleren LDL-Cholesterin-Wertes der Wo. 12 bis 28 o basierend auf allen randomisierten Patienten • Mittlere monatliche iv-Eisensubstitution (mg) pro Patienten während Tag 1 bis Wo. 36 (monatlich definiert als Zeitraum von 4 Wo.) o basierend auf allen randomisierten Patienten o Zeit bis zur ersten iv-Eisensubstitution, Cox-Regression und Kaplan-Meier • Veränderung zur Baseline für des Scores der Domänen körperliche Funktionsfähigkeit (PF)/Vitalität (VT) des Instruments SF-36 in den Wo. 12 bis 28. o basierend auf FAS • Veränderung zur Baseline des MAP in den Wo. 20 bis 28/Zeit bis zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Wo. 1 bis 36 (Anstieg zu Baseline von ≥ 20 mmHg systolischer Blutdruck (SBP) und SBP ≥ 170 mmHg oder ein Anstieg zu Baseline von ≥ 15 mmHg diastolischer

		Blutdruck (DBP) und DBP ≥ 100 mmHg während der Wo. 1 bis 36) ○ basierend auf allen randomisierten Patienten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie PYRENEES (Abbildung Anhang 4G-1664)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 838 Personen randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und ESA aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat: n = 415 • ITT: n = 415 ESA: n = 423* • ITT: n = 421 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 414 • ESA: n = 420 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 413 • ESA: n = 420 * Ausgeschlossen aufgrund von GCP-Verstößen: n = 2
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie PYRENEES (Abbildung Anhang 4G-1664)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 21.11.2014 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 750 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 838 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Roxadustat- und ESA-Arm randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 08.06.2017. Die Patienten wurden nach Studienende alle 6 Monate für bis zu 2 Jahre lang nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 06.07.2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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



a: Ausschluss von allen Analysen wegen schwerwiegender GCP Verletzungen.

Abbildung Anhang 4G-1664: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie PYRENEES

Tabelle Anhang 4G-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FGCL-4592-806

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	FGCL-4592-806-Studie ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um etwa 300 Patienten aus etwa 30 Studienzentren zu rekrutieren. Die Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat zur Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) unter Dialyse untersuchen. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Roxadustat zur Behandlung von Anämie bei Patienten mit CKD, die sich in der Dialyse befinden. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Bewertung der Veränderung des LDL-Cholesterins and anderer Parameter der Serumlipide. 2. Bewertung der Veränderung des Serumeisen-Wert und anderer Parameter der Eisenspeicherung. 3. Bewertung der Veränderung des Blutdrucks. 4. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-Studie mit 2:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 27.11.2012 datiert. Insgesamt gab es 3 Amendments. Amendment 1, Protokoll Version 1.1 (25.02.2013): • Die Mindestanzahl der nach Roxadustat randomisierten Patienten, die in die Extensionsbehandlungsphase aufgenommen werden, wurde geändert. • Die Anfangsdosis von Roxadustat wurde angepasst. • Die Kriterien für die Eisensubstitution wurden präzisiert. • Die Rescue-Therapie-Richtlinien für Patienten mit Eisenmangel, ausreichendem Eisen und dringenden Bedarf einer Rescue-Therapie wurden geändert. • Untersuchungsdesign für Pharmakokinetik (PK)/ Pharmakodynamik (PD) hinzugefügt. • Zusätzliche Untersuchungen (Hämoglobin A1C, Vitamin B12, Folsäure, C-reaktives Protein (CRP) und Parathormon) wurden zur explorativen Beurteilung hinzugefügt. Amendment 2, Protokoll Version 2 (05.05.2015): • Studienperioden wurden von 5 Studienperioden (2 – 4-wöchiges Screening, 16-wöchige Erstbehandlung, 10-wöchige Extensionsbehandlung I, 26-wöchige

		Extensionsbehandlung II, 4 - 10-wöchige Follow-Up) auf 3 Studienperioden (2 - 4-wöchiges Screening, 26-wöchige Erstbehandlung, 26-wöchige Extensionsbehandlung, 4 - 10-wöchiges Follow-Up) geändert. • Geänderte sekundäre Ziele, Endpunkte und entsprechende Analysen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat auszurichten und zu testen. • Zusätzliche Endpunkte zur explorativen Bewertung wurden hinzugefügt. • Einschlusskriterien für die Erstbehandlung wurden angepasst: o Patienten müssen für ≥ 16 Wo. eine adäquate Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) haben. o Patienten müssen ≥ 6 Wo. vor Tag 1 eine stabile Dosis von Epoetin alfa erhalten (durchschnittliche Dosis ≤ 15.000 IE/Wo.). o Kriterien für Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase-Wert (AST) und Gesamtbilirubin beim Screening nicht bei Patienten mit Gilberts-Syndrom anwendbar. o Patienten müssen statt einem Körpergewicht von 40 - 100 kg, ein Körpergewicht zwischen 45 und 100 kg aufweisen. • Ausschlusskriterien für die Erstbehandlung wurden angepasst: o Serum-Albumin-Kriterium für den Ausschluss von < 30 g/l wurde auf 25 g/l geändert. o Patienten mit positivem Stuhltest für okkultes Blut im Stuhl werden nicht von der Studie ausgeschlossen. • Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Extensionsbehandlungsdauer wurden hinzugefügt. • Die Höchstzahl an Patienten für die 10-wöchiges Follow-Up wurde angepasst. • Die Erstdosierung von Roxadustat wurde angepasst, um die Dosiswahl zu vereinfachen und die Dosierung zu erleichtern. • Die Anzahl an Patienten für die PK/PD-Teilstudie wurde angepasst. • Amendment 3, Protokoll Version 3 (27.10.2016) • Geänderte sekundäre Ziele, Endpunkte und entsprechende Analysen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat auszurichten und zu testen. • Die Mindestanzahl der Patienten, die eine Roxadustat Behandlung in der Extensionsphase erhalten haben, wurde festgelegt, um den Zeitpunkt für den Abschluss der Behandlung festzulegen. • Die Dosisanpassung im Falle einer übermäßigen Erythropoese wurde aktualisiert.

		• Der Data-Lock-Plan wurde angepasst, um eine frühe Datenanalyse zu ermöglichen. o Lock 1 erfolgt nachdem alle in Frage kommenden Patienten die Studienvisite zu Wo. 27 abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben. Dieser Data-Lock umfasst alle Daten bis einschließlich Wo. 27. Folgevisiten nach der Behandlung und Studienvisiten in der Extensionsbehandlungsphase zählen nicht dazu. o Lock 2 erfolgt nachdem alle Patienten alle Studienvisiten abgeschlossen haben. Dieser Data-Lock schließt alle Daten ein, die nicht zuvor in Lock 1 nicht berücksichtigt wurden. • Prüfärzte beurteilen, ob abnormale Laborbefunde klinisch signifikant sind und ob es sich um UE handelt. • Festlegung der Kriterien zum Verständnis einer stabilen Epoetin alfa-Dosis. • Korrigierte Daten, wann das Studienmedikament ausgegeben werden soll.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien (Erstbehandlungsphase)** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Alter des Patienten ist 18 - 75 Jahre. 2. Schriftliche Einwilligungserklärung liegt vor. Bei Einschluss in die pharmakokinetischen Subgruppenstudie wird eine separate Einwilligungserklärung unterzeichnet. 3. Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) befindet sich in einer HD oder PD Behandlung für ≥ 16 Wo. vor Tag 1 der Studie. Bei Patienten, die eine HD erhalten, muss der Gefäßzugang über eine native arteriovenöse (AV) Fistel oder ein Implantat oder einen permanenten, getunnelten Katheter erfolgen. 4. Patient erhält eine stabile iv oder sc Epoetin alfa-Dosis (mittlere Dosis ≤ 15.000 IE/Wo.) für ≥ 6 Wo. vor Tag 1 der Studie. 5. Mittelwert der 2 aktuellsten Hb-Werte des Patienten, die vom Zentrallabor während der Screening-Periode im Abstand von mind. 6 Tagen gemessen wurden, muss ≥ 9,50 g/dl und ≤ 12,0 g/dl mit einer absoluten Differenz ≤ 1,5 g/dl zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert betragen. 6. Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase-Wert (AST) des Patienten sind ≤ 3,5x Obergrenze des Normalwertes (ULN), und der Gesamtbilirubinwert (TBL) ist normal (gemäß der Ergebnisse des Zentrallabors). 7. Körpergewicht des Patienten beträgt 45 kg bis maximal 100 kg. 8. Patienten nehmen vom Screening bis zum Ende des Follow-Up keine chinesische Medizin (TCM) gegen Anämie ein. Bein einer Einnahme von TCM wegen einer

		Anämie vor dem Screening, darf die Dosis, Therapie oder Marke bis zum Ende des Follow-Up nicht geändert werden. **Einschlusskriterien (Extensionsbehandlungsphase)** 1. Schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Extensionsbehandlungsphase. 2. Randomisierte Therapie mit Roxadustat. 3. Teilnahme an der Studie gemäß Protokoll FGCL-4592-806 bis Wo. 27. 4. Prüfarzt ist der Ansicht, dass der Patient die Dosis des Studienmedikaments einhält. **Ausschlusskriterien (Erstbehandlungsphase)** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat eine bekannte klinisch signifikante Infektion oder aktiv latente Infektion. 2. Patient ist positiv für. • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) • Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), oder • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb). 3. Patient hat eine chronische Lebererkrankung. 4. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association 5. Patient hatte innerhalb von 52 Wo. vor Tag 1 der Studie einen Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom, einen Schlaganfall, eine Konvulsion oder ein thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). 6. Nach Ansicht des Prüfarztes hat der Patient innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung unkontrollierbaren Bluthochdruck gehabt (z. B. Veränderungen von blutdrucksenkenden Medikamenten innerhalb von 2 Wo. vor der Randomisierung). 7. Patient hat eine Diagnose oder Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom (z. B. komplexe oder fortgeschrittene Nierenzysten nach Bosniak Typ 2 oder höher), die bei der Nierenultraschalluntersuchung während des Screenings festgestellt wurden. 8. Patient hat eine Vorgeschichte mit bösartigen Erkrankungen mit Ausnahme Folgender: Krebserkrankungen, die seit ≥ 5 Jahren geheilt oder gemildert sind; Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Gebärmutterhalskrebs *in situ* radikal reseziert. 9. Patient hat eine chronische Entzündungserkrankung, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Zöliakie, außer: Glomerulonephritis), auch wenn sich der Patient derzeit in Remission befindet. 10. Patient hat klinisch signifikante gastrointestinale Blutungen. 11. Patient hat eine bekannte Vorgeschichte des myelodysplastischen Syndroms, erbliche hämatologische

		Erkrankung (z. B. Thalassämie, multiples Myelom, Sichelzellanämie, reine Erythrozytenaplasie) oder andere bekannte Ursachen für Anämie außer CKD, Hämosiderose, Hämochromatose, Gerinnungsstörung oder einen hyperkoagulierbaren Zustand. 12. Patient hat bereits eine frühere Organtransplantation erhalten oder der Patient ist für eine Organtransplantation oder Nierenagenesie vorgesehen. 13. Patient hat eine geplante elektive Operation während der Studienphase, die zu einem signifikanten Blutverlust führen kann. 14. Erwartete Anwendung von Dapson oder Paracetamol > 2,0 g/Tag oder > 500 mg alle 6 Stunden über ≥ 3 Tage. 15. Patient hat einen Serumalbumin-Wert < 2,5 g/dl. 16. Patient hat eine Behandlung mit Androgen, Deferrin, Deferron oder Deferrisol innerhalb von 12 Wo. vor der Einnahme des Studienmedikaments an Tag 1. 17. Patient hat eine Lebenserwartung < 12 Monaten. 18. Patient hat eine Transfusion oder geplante Transfusion innerhalb von 12 Wo. vor der Einnahme des Studienmedikaments an Tag 1, die voraussichtlich erforderlich ist. 19. Patient erhält iv Eisen und/oder eine Injektion während des Screenings oder ist nicht gewillt die iv Eiseninjektion abzusetzen. 20. Patient erhält eine immunsuppressive Therapie oder systemische Steroidtherapie innerhalb von 12 Wo. vor der Einnahme des Studienmedikaments an Tag 1. 21. Patient hat eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren; tägliche Aufnahme von alkoholischen Getränken ≥ 3 Gläser. 22. Patient hat eine vorherige Behandlung mit Roxadustat oder einem Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor erhalten. 23. Patient hat ein interventionelles Medikament oder eine Behandlung angewendet, an einer interventionellen klinischen Studie teilgenommen oder es wird eine Restwirkung von interventionellen Behandlungen während der Studienphase erwartet. 24. Patientin ist schwanger oder stillt. 25. Patientin ist im gebärfähigen Alter und wendet keine ausreichenden Verhütungsmittel an oder Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter. 26. Patient hat eine Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für den Patienten in dieser Studie darstellen kann, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälschen kann oder die Studienteilnahme beeinträchtigen kann. **Ausschlusskriterien (Extensionsbehandlungsphase)** 1. Signifikante Abweichung vom Studienprotokoll. 2. Patientin ist schwanger oder stillt.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>3. Patientin ist im gebärfähigen Alter und wendet keine ausreichenden Verhütungsmittel an oder Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter.
4. Patient hat eine Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für den Patienten in dieser Studie darstellen kann, die Wirksamkeit oder Sicherheitsbewertung verfälschen kann oder die Studienteilnahme beeinträchtigen kann.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multizentrische Studie, 29 Zentren in China.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 2:1 randomisiert:
• Arm 1: Patienten erhielten Roxadustat.
• Arm 2: Patienten erhielten Epoetin alfa.
Während des Behandlungszeitraums nahmen die Patienten von Tag 1 bis Wo. 5 an wöchentlichen Studienvisiten teil, gefolgt von Studienvisiten in jeder zweiten Wo. von Wo. 7 bis 25 und Studienvisiten in Wo. 26 und 27. Patienten, die nicht an der Extensionsbehandlungsphase teilnehmen werden über einen Zeitraum von 4 Wo. beobachtet, von denen maximal 30 Patienten über 10 Wo. nachbeobachtet werden.
Patienten in der Extensionsbehandlungsphase nahmen 26 Wo. Roxadustat ein. Alle 2 Wo. in den Wo. 29 bis 53 erfolgten Studienvisiten. Nach Abschluss der Studienbehandlung fanden alle 4 Wo. Studienvisiten statt.
<u>Roxadustat (Prüfsubstanz)</u>
Roxadustat wird als Gelatinekapsel zur oralen Verabreichung in den Stärken von 20 und 50 mg geliefert.
<u>Dosierung und Verabreichung:</u>
Die Tabletten sind an jedem Dosierungstag zur gleichen Tageszeit als Ganzes mit Trinkwasser auf Raumtemperatur zu schlucken.
Die Dosierung von Roxadustat basiert auf den Daten der Phase-II-Studien, die in China und den USA durchgeführt wurde. Es wird ein abgestufter gewichtsbasierter Ansatz verwendet.
Die anfängliche Roxadustat-Dosis basiert auf dem Trockengewicht des Patienten. Das Trockengewicht wurde beim Screening gemessen, vorzugsweise bei der zweiten Visite des Screenings. Das Trockengewicht wurde definiert als das Gewicht nach der Dialyse bei Patienten, die eine HD erhalten, und das Gewicht nach Ablassen der Dialyseflüssigkeit bei Patienten, die eine PD erhalten.
<table>
<tr><th>Niedriges Gewicht
(45 - < 60 kg)</th><th>Hohes Gewicht
(60 - 100 kg)</th></tr>
<tr><td>100 mg</td><td>120 mg</td></tr>
</table>
Die Studienmedikamente wurden TIW im Abstand von mind. 2 Tagen (jeder zweite Tag) und höchstens alle 4 Tage verabreicht. Bei HD-Patienten wird Roxadustat am Tag der HD verabreicht. Bei PD-Patienten wird Roxadustat am Montag, Mittwoch und Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Samstag verabreicht.</td></tr>
</table>

Die Dosisanpassung von Roxadustat basieren auf dem Hb-Wert in Wo. 5 und dann alle 4 Wo. (in den Wo. 5, 9, 13, usw.). Die Dosis kann bereits vor Wo. 5 erhöht werden, wenn der Hb-Wert um > 1 g/dl abnahm und der absolute Hb-Wert während der ersten 4 Wo. < 10 g/dl beträgt. In diesem Fall war keine weitere Dosiserhöhung in Wo. 4 erlaubt und die nächstmögliche Dosiserhöhung erfolgte in Wo. 9. Wenn möglich, wurde der Medizinische Monitor kontaktiert, bevor die Dosierung zu Zeitpunkten abweichend von geplanten Zeitpunkten zur Dosisanpassung angepasst wurde.

Die Schwellenwerte der Hb-Werte von < 10,5 g/dl (Dosiszunahmen) und ≥ 12,0 g/dl (Dosisabnahmen) wurden für die modifizierten Dosen unter Berücksichtigung der Änderungsrate der tatsächlichen Hb-Werte festgelegt. Die Dosisabsenkung oder die gehaltene Dosis bei exzessiver Erythropoese ersetzt andere Regeln der Dosisanpassung und trat zu jedem Zeitpunkt in der Erstbehandlungsphase auf. Die Hb-Werte des lokalen Labors konnten zur Dosisanpassung verwendet werden; darüber hinaus konnte die Dosisanpassung bis zu 7 Tage verzögert werden, wenn auf die Hb-Ergebnisse des Zentrallabors gewartet wurde. Wenn die Dosis aufgrund einer exzessiven Erythropoese oder UE zu einem ungeplanten Zeitpunkt angepasst wurde, wurde der Hb-Wert aus dem ungeplanten Dosisanpassung als Vergleich für die nächste geplante reguläre Dosisanpassung verwendet.

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)	**Hb-Wert (g/dl)**			
	< 10,5	**10,5 - < 12**	**≥ 12 - < 13**	**≥ 13**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung	Dosierung anhalten; Hb mind. wöchentlich überprüfen; die Dosierung wieder aufnehmen, bei einem Hb < 12 g/dl mit einer reduzierten Dosis, um einen Dosisschritt
-1,0 - 1,0	↑	Keine Veränderung	↓	
> 1	Keine Veränderung	↓	↓	

<u>Dosisanpassungsregeln</u>

- Dosiserhöhungen und -reduktion
- Dosiserhöhungen (↑) und Dosisreduzierungen (↓) sind entsprechend der Dosisstufen vorgegeben.
- Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200 und 250 mg.
- Die maximale Dosis ist 2,5 mg/kg. Es war erforderlich den medizinischen Monitor zu kontaktieren, wenn die Dosisanpassung über die Grenzen der Dosisstufen hinausging (d. h. < 20 mg oder > 250 mg).
- Dosisanpassung bei exzessiver Erythropoese
- Wenn der Hb-Wert bei einem Patienten mit einem Hb-Wert von > 9 g/dl innerhalb von 2 Wo. um > 2 g/dl

		ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden. • Wenn der Hb-Wert bei einem Patienten mit einem Hb-Wert von > 9 g/dl innerhalb von 4 Wo. um > 3 g/dl ansteigt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt reduziert werden. • Bei exzessiver Erythropoese wird nur eine Dosisreduktion innerhalb eines Zeitraums von 4 Wo. empfohlen. • Die Dosen von Roxadustat konnten bei Anomalien der Leberchemie angepasst werden (z. B. Erhöhungen von ALT, AST und Gesamtbilirubin). **Epoetin alfa (Vergleichssubstanz)** Patienten, die mit Epoetin alfa randomisiert wurden, setzen ihre Epoetin-alfa-Dosierung vor der Randomisierung in etwa fort, um einen Hb-Wert im Zielbereich von 10 bis 12 g/dl zu halten. Epoetin alfa wird iv oder sc verabreicht. Die Dosisanpassung von Roxadustat basieren auf dem Hb-Wert in Wo. 5 und dann alle 4 Wo. (in den Wo. 5, 9, 13, usw.).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Wirksamkeitsendpunkte: • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 23 bis 27). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Anteil der Patienten mit einem Hb-Ansprechen, definiert als Veränderung des mittleren Hb-Wert ≥ 1,0 g/dl zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27. • Anteil der Patienten mit einem mittleren Hb-Wert ≥ 10 g/dl während Wo. 23 bis 27. • Mittlere Veränderung des Gesamtcholesterins zur Baseline gemittelt über die Wo. 25 bis 27. • Mittlere Veränderung der Eisen-Biomarker zur Baseline in Wo. 27. • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Hypertonie vor Dialyse bis Wo. 27, definiert als Anstieg von Baseline ≥ 20 mmHg SBP und SBP ≥ 170 mmHg oder Anstieg von Baseline ≥ 15 mmHg DBP und DBP ≥ 100 mmHg. • Mittlere Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Prädialyse und Postdialyse) zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27. Weitere Endpunkte: • Mittlere Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27 (für Patienten der Roxadustat-Gruppe mit Baseline Hb-Wert < 10 g/dl und kumulativer Anteil der Patienten mit Hb-Wert ≥ 11 g/dl zu jeglichem Zeitpunkt zwischen Wo. 4 bis 27. • Mittlere Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline gemittelt über die Wo. 47 bis 53.

		• Anteil der Patienten mit mittlerem Hb-Wert ≥ 10 g/dl in den Wo. 47 bis 53. • Anteil der Patienten mit Hb-Ansprechen, definiert als Veränderung des mittleren Hb-Wert ≥ 1,0 g/dl zur Baseline gemittelt über die Wo. 47 bis 53. • Mittlere Veränderung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins zur Baseline in Wo. 25 bis 27 und Wo. 53. • Mittlere Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Prädialyse und Postdialyse) zur Baseline gemittelt über die Wo. 51 bis 53. • Mittlerer Hb-Wert zu jedem Zeitpunkt. • Mittlere Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline zu jedem Zeitpunkt. • Anteil der Patienten mit Hb-Wert ≥ Hb-Wert zur Baseline zu jedem Zeitpunkt. • Anteil der Patienten mit Hb-Wert < Hb-Wert zur Baseline zu jedem Zeitpunkt. • Anteil der Patienten mit Hb-Wert > 10 g/dl zu jedem Zeitpunkt. • Anteil der Patienten mit Veränderung des mittleren Hb-Wert ≥ 1,0 g/dl zur Baseline zu jedem Zeitpunkt. • Anteil der Patienten mit mittlerem Hb-Wert < 8,0, 8,0 - 8,9, 9,0 - 9,9, 10,0 - 12,0, 12,1 - 12,9, 13,0 - 13,9 oder > 14,0 g/dl gemittelt über die Wo. 23 bis 27 und gemittelt über die Wo. 47 bis 53. • Anteil der Patienten mit mittlerem Hb-Wert zur Baseline < 10,0 g/dl und Anstieg des mittleren Hb-Wertes > 1,0 g/dl gemittelt über die Wo. 23 bis 27 und die Wo. 47 bis 53. • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Hypertonie vor Dialyse bis Wo. 53, definiert als Anstieg > 20 mmHg SBP und SBP > 170 mmHg oder Anstieg > 15 mmHg DBP und DBP > 100 mmHg. • Mittlere Veränderung im Serumeisen, -TSAT, -Ferritin, -Transferrin oder -Gesamteisenbindungskapazität zur Wo. 27 und 53. • Veränderung des mittleren Hb-Wertes zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27 und die Wo. 47 bis 53, stratifiziert nach Status der Eisensättigung. • Veränderung des mittleren Hb-Wertes zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27 und die Wo. 47 bis 53, stratifiziert nach CRP < ULN oder > ULN. • Anteil der Patienten mit iv-Eisensubstitution während der initialen Behandlungsperiode und der Extensionsbehandlungsphase. • Anteil der Patienten mit Rescue-Therapie während der initialen Behandlungsperiode und der Extensionsperiode. • Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie während der initialen Behandlungsperiode und der Extension. <u>Sicherheitsendpunkte:</u>

		• Behandlungsbedingte UE. • Schwerwiegende UE. • Veränderungen in Vitalparametern, EKG und klinischen Laborparametern verglichen zu Baseline. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Tag 1: Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments an Tag 1 in Wo. 1. Eine Randomisierung der Patienten war zwischen Tag -4 und Tag 1 möglich. • Wöchentlich (± 2 Tage) in bis Wo. 27. <u>Erhebungszeitpunkte im Follow-up:</u> • Zum Studienende: o Bei Routine Follow-Up: EOT + 4 Wo. (± 7 Tage) o Bei verlängertem Follow-Up: EOT + 10 Wo. (± 3 Tage) für bis zu 30 Patienten in der Roxadustat-Gruppe o Telefonischer Kontakt: Wo. 52 nur für Patienten in der Epoetin-alfa-Gruppe.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2, Protokoll Version 2 (05.05.2015): • Geänderte sekundäre Ziele, Endpunkte und entsprechende Analysen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat auszurichten und zu testen. • Zusätzliche Endpunkte zur explorativen Bewertung wurden hinzugefügt. • Amendment 3, Protokoll Version 3 (27.10.2016) • Geänderte sekundäre Ziele, Endpunkte und entsprechende Analysen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat auszurichten und zu testen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ca. 300 Patienten werden randomisiert, um Roxadustat oder Epoetin alfa, Open-Label in einem Verhältnis von 2:1 zu verteilen. Mit dieser Fallzahl wird die Studie mind. 90 % Teststärke liefern, um die statistische Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Epoetin alfa im primären Endpunkt nachzuweisen (mittlere Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums Wo. 23 bis Wo. 27).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch eine interaktive Web-Antworttechnologie (IRS) in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden Faktoren stratifiziert: • Durchschnittliche wöchentliche Epoetin-alfa-Dosis in den 6 Wo. vor der Randomisierung: < 8.000 IE/Wo. vs. ≥ 8.000 IE/Wo.. • Dialysemethode in den sechs Wo. vor der Randomisierung: HD oder PD.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und die Behandlungszuweisungen werden über das IRS durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte durch das IRS in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme Roxadustat oder Epoetin alfa. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal das IRS, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Vergleiche werden mit zweiseitigen Tests auf dem 5 %-igen Signifikanzniveau durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. <u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Die Analysen für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte in der initialen Behandlungsperiode beziehen sich auf das PPS für Nichtunterlegenheit und das FAS für Überlegenheit. Die weiteren Endpunkte basieren auf dem FAS (und ggf. auf das PPS). Für alle Sicherheitsendpunkte wird die Safety-Population herangezogen. Die Analysen der Extensionsperiode basieren auf der Extensions-Safety-Population für die Sicherheitsendpunkte sowie der Extensions-FAS für die Wirksamkeitsendpunkte. Alle Daten zur Sicherheit in der Follow-Up-Phase werden anhand der Safety-Population untersucht.

		Quantitative Endpunkte werden mit MMRM auf Basis beobachteter Daten ohne Imputation fehlender Daten analysiert. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 23 bis Wo. 27)* Die primäre Wirksamkeitsanalyse testet auf Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Epoetin alfa. Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit Hilfe eines MMRM analysiert. Eine Unterlegenheit liegt vor, falls die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa ≥ -1 g/dl ist. Eine Überlegenheit liegt vor, falls die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa > 0 ist. *Anteil der Patienten mit einem Hb-Ansprechen, definiert als Veränderung des mittleren Hb-Wert ≥ 1,0 g/dl zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27 und Anteil der Patienten mit einem mittleren Hb-Wert ≥ 10 g/dl während Wo. 23 bis Wo. 27* Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Hb-Ansprechen zwischen den Studienarmen wird mit Hilfe eines Miettinen- & Nurminen-Ansatzes analysiert. Eine Nichtunterlegenheit liegt vor, falls die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-igen Konfidenzintervalls für die Differenz von Roxadustat und Epoetin alfa ≥ -15 % ist. Eine Überlegenheit liegt falls, falls die untere Grenze > 0 ist. *Mittlere Veränderung des Gesamtcholesterins zur Baseline gemittelt über die Wo. 25 bis 27* Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit Hilfe eines MMRM analysiert. Eine Überlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa < 0 ist. *Mittlere Veränderung der Eisen-Biomarker zur Baseline in Wo. 27* Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit Hilfe eines MMRM analysiert. *Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Hypertonie vor Dialyse bis Wo. 27* Der kumulative Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Hypertonie und die Zeit bis zur Verschlechterung der Hypertonie wird mittels adjustiertem Cox-Regressionsmodell zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. *Mittlere Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27* Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit Hilfe eines MMRM analysiert. Eine Überlegenheit liegt vor, falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz zwischen Roxadustat und Epoetin alfa < 0 ist.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Anteil der Non-Responder, beurteilt anhand der Veränderung des mittleren Hb-Wert ≥ 1,0 g/dl zur Baseline gemittelt über die Wo. 23 bis 27.
Resultate		

13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie FGCL-4592-806 (Abbildung Anhang 4G-1665)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 305 Personen randomisiert, welche 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Epoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat: n = 204 • ITT: n = 204 Epoetin alfa: n = 101 • ITT: n = 101 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 204 • Epoetin alfa: n = 100 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 196 (PPS) / 204 (FAS) • Epoetin alfa: n = 98 (PPS) / 100 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie FGCL-4592-806 (Abbildung Anhang 4G-1665)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 02.12.2015 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich etwa 300 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 305 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf den Roxadustat- oder Epoetin alfa-Arm randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 24.01.2017. Die Probanden wurden nach Studienende nach einer und vier Wo. nachbeobachtet. Eine Teilgruppe der Patienten, die mit Roxadustat behandelt wurden (bis zu 30 Patienten), hatte 10 Wo. nach dem Studienende einen Follow-Up-Visite.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 14.07.2017 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

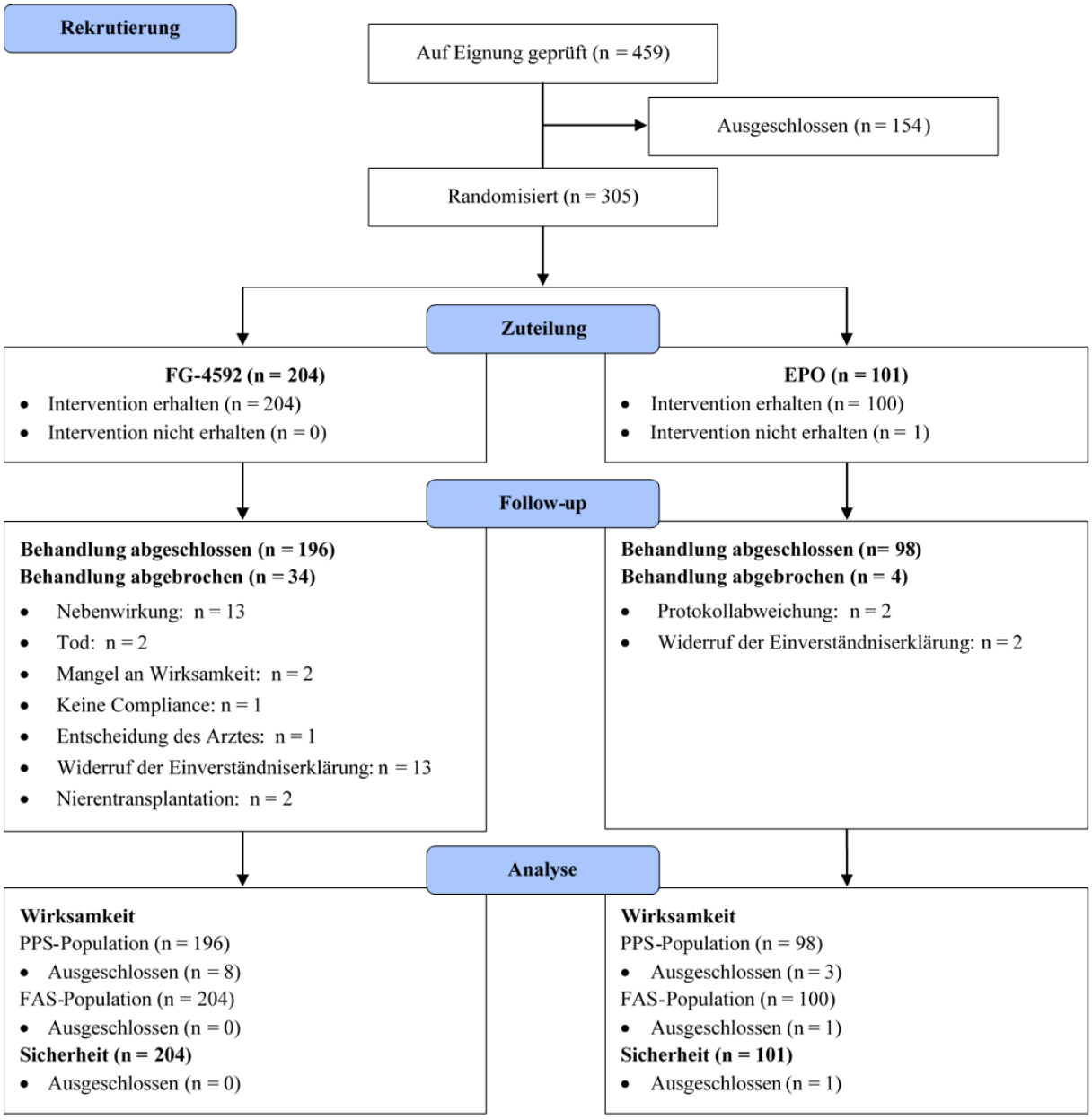


Abbildung Anhang 4G-1665: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie FGCL-4592-806

Tabelle Anhang 4G-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0307

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die 1517-CL-0307-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, zweiarmige, doppel-blinde, parallele, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Diese Studie war geplant, um 300 Patienten aus etwa 50 Studienzentren in Japan zu rekrutieren. Die Studie sollte die Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit und Sicherheit durch Umwandlung von rekombinantem humanen Erythropetin (rHuePO) oder Darbepoetin alfa zu Roxadustat anhand von Darbepoetin alfa als Komparator bei Patienten mit renaler Anämie unter HD (HD) untersuchen. **Primäres Zielkriterium**: 1. Veränderung des Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) im Vergleich zu Baseline. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Mittlerer Hb-Wert während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24). 2. Erhaltungsrate des zu erzielenden Hb-Werts (Anzahl der Patienten, die einen durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen). 3. Anzahl der Patienten, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) in jeder Wo. erreichen. 4. Veränderung des Hb-Werts in jeder Wo. im Vergleich zu Baseline. 5. Anzahl der Messzeitpunkte, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen. 6. Hämatokrit (Hk), Retikulozyten (Ret), Eisen (Fe), Ferritin, Transferrin, Gesamteisenbindungskapazität (TIBC), löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR), Transferrin-Sättigung (TSAT) und Retikulozyten-Hämoglobingehalt (CHr). 7. Erhebung der Lebensqualität (QoL) (SF-36, EuroQol European Quality of Life 5 Domain 5 Level (EQ-5D-5L), Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie - Anämie Subskala (FACT-An)).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, zweiarmige, doppel-blinde, parallele, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oder Darbepoetin alfa.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 01.04.2016 datiert. Insgesamt gab es 3 Amendments. Amendment 1 (14.10.2016):

	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Die optische Kohärenztomographie wurde als augenärztliche Untersuchung ergänzt. • Das Randomisierungsverfahren wurde geändert. • Die Auswahlkriterien wurden geändert. • Das Verfahren zur Ununterscheidbarkeit der Studienmedikamente wurde geändert. Amendment 2 (03.04.2017): Wesentliche Änderungen • Die geplante Studienperiode wurde geändert. • Der Unterzeichner der CSR wurde geändert. Amendment 3 (02.10.2017): Wesentliche Änderungen • Die verantwortlichen Personen wurden gewechselt.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung durch Patienten. 2. Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Nierenerkrankung und einer stabilen Hämodialyse (3x wöchentlich) für ≥ 12 Wo. vor dem Pre-Screening und während des Behandlungszeitraums. 3. Patienten mit renaler Anämie, die eine intravenöse Behandlung mit rHuEPO (2x oder 3x wöchentlich) oder Darbepoetin alfa entsprechend der zugelassenen Dosis in Japan für ≥ 8 Wo. vor dem Pre-Screening erhalten haben. 4. Mittelwert der 2 aktuellen Hb-Werte des Patienten während der Screening-Periode (vor der Dialyse nach dem längsten Dialyse-Intervall) muss ≥ 10,0 g/dl und ≤ 12,0 g/dl. Zwei Hb-Werte müssen mind. in einem Wo.intervall gemessen werden. 5. Patient hat eine Transferrin-Sättigung (TSAT) ≥ 20 % oder einen Ferritinwert ≥ 100 ng/ml beim Screening. 6. Alter des Patienten ist ≥ 20 Jahre bei Einholung der schriftlichen Einwilligungserklärung. 7. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, muss der Gefäßzugang über eine arteriovenöse (AV) Fistel oder ein Transplantat oder eine subkutan fixierte oberflächliche Arterie erfolgen. 8. Patientin ist entweder: Nicht gebärfähig: • Postmenopausal (definiert als mind. 1 Jahr ohne Menstruation) vor dem Screening, • Oder dokumentiert chirurgisch sterilisiert. Oder wenn sie gebärfähig ist: • Erklärt sich bereit, während der Studie und für 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu versuchen, schwanger zu werden.

		• Muss beim Pre-Screening einen negativen Schwangerschaftstest haben und • Falls heterosexuell aktiv, zustimmen, eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung* ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums konsequent anzuwenden, und zwar bis 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung eingesetzt werden, von denen 1 eine Barrieremethode sein muss. 9. Patientin muss sich damit einverstanden erklären, ab dem Screening oder während des Studienzeitraums nicht zu stillen, und dies auch noch 28 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments nicht zu tun. 10. Patientin darf ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums keine Eizellen spenden und dies auch noch 28 Tage nach letzter Gabe des Studienmedikaments nicht tun. 11. Männliche Patienten und ihre Ehepartner/Partnerin(nen) mit Kinderwunsch müssen ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie während 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Falls nach örtlichem Recht vorgeschrieben, müssen 2 hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden, von denen 1 eine Barrieremethode sein muss. 12. Männliche Patienten dürfen ab dem Screening, während des gesamten Studienzeitraums und bis zu 12 Wo. nach letzter Gabe des Studienmedikaments keine Spermien spenden. * Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehören: • Konsistente und korrekte Anwendung etablierter oraler Verhütungsmittel. • Etabliertes Intrauterinpessar (IUD) oder Intrauterinsystem (IUS). • Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Verschlusskappe. • Kalenderbasierte Verhütungsmethoden (Knaus-Ogino oder Rhythmus-Methode). **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Patient hat eine behandlungsbedürftige neovaskuläre Läsion der Netzhaut (proliferative diabetische Retinopathie, exsudative altersbedingte Makuladegeneration, retinale Venenverschlüsse etc.) und ein behandlungsbedürftiges Makulaödem. 2. Patient hat eine Autoimmunerkrankung mit Inflammation, die sich auf die Erythropoese auswirken könnte (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Zöliakie).

		3. Patient hat eine bekannte Magen-/Darmresektion, die Einfluss auf die Resorption von Medikamenten in den Gastrointestinaltrakt (ausgenommen Resektion von Magen- oder Darmpolypen) hat oder gleichzeitig eine Gastroparese. 4. Patient hat eine unkontrollierte Hypertonie (≥ 1/3 des identifizierbaren diastolischen Blutdruck-Werts liegt > 100 mmHg innerhalb von 12 Wo. vor und während des Pre-Screenings) 5. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association. 6. Patient hatte innerhalb von 12 Wo. vor dem Pre-Screening einen Krankenhausaufenthalt zur Behandlung eines Schlaganfalls, Myokardinfarkt oder Lungenembolie. 7. Patient ist positiv für: • Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) beim Pre-Screening • Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb) beim Pre-Screening, oder • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) bei einem früheren Test. 8. Patient hat eine Anämie (hämolytische Anämie, Panzytopenie, hämorrhagische Anämie etc.) mit Ausnahme einer renalen Anämie. 9. Patient hat eine bekannte Erythrozytenaplasie. 10. Patient hatte eine Behandlung mit anabolem Proteinhormon, Testosteron-Enantat oder Mepitiostane innerhalb von 6 Wo. vor dem Pre-Screening. 11. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin höher als die folgenden Kriterien oder vorhergehende oder gleichzeitig andere schwere Lebererkrankung (akute oder aktive chronische Hepatitis, Leberzirrhose etc.) beim Pre-Screening: • AST: 2 x Upper Limit Normal (ULN) • ALT: 2 x ULN • Gesamtbilirubin: 1,5 x ULN 12. Patient hat eine Vorgeschichte oder gegenwärtige bösartige Erkrankung (kein Rezidiv seit ≥ 5 Jahren). 13. Patient hat innerhalb von 4 Wo. vor dem Pre-Screening eine Erythrozytentransfusion oder einen chirurgischen Eingriff, der eine Anämie fördert (mit Ausnahme von Shuntrekonstruktionen für den vaskulären Zugang), und eine opthalmologische Operation erhalten. 14. Patient ist für eine Nierentransplantation während der Studienzeit vorgesehen. 15. Patient hat eine vorherige Behandlung mit Roxadustat erhalten. 16. Patient hat eine Vorgeschichte einer schweren Arzneimittelallergie einschließlich eines anaphylaktischen Schocks.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>17. Patient hat an einer interventionellen klinischen Studie oder klinischen Studie nach dem Inverkehrbringen (einschließlich der Teilnahme zu einem Medizinprodukt) innerhalb von 12 Wo. vor dem Einholen der Einwilligungserklärung teilgenommen.
18. Patient ist angestellt beim Sponsor oder an den beteiligten CRO, SMO oder Studienzentren.
19. Patient, der nach Meinung des Prüfarztes oder Zweitprüfarztes nicht für die Studie geeignet ist.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multizentrische Studie, 58 Zentren in Japan.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert:
• Arm 1: Patienten erhielten Roxadustat.
• Arm 2: Patienten erhielten Darbepoetin alfa.
<u>Roxadustat (Prüfsubstanz)</u>
Roxadustat wird als runde, hellgelb-rote Filmtablette zur oralen Verabreichung in Stärken von 20, 50 und 100 mg geliefert.
<u>Dosierung und Verabreichung</u>
Der Prüfarzt oder Zweitprüfarzt verschreibt Roxadustat oder Roxadustat-Placebo auf Basis der anfänglichen Konvertierungsdosis, die durch das Web-CRF unter der doppelblind Bedingung für registrierte Patienten am Tag nach der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall in der Wo., in der die ESA-Behandlung verabreicht wurde.
Die anfängliche Roxadustat-Dosis wird durch die durchschnittliche wöchentliche rHuEPO-Dosis oder Darbepoetin-alfa-Dosis des Patienten innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung bestimmt:
<table>
<tr><th>rHuEPO
(IE/Wo.)</th><th>Darbepoetin alfa
(µg/Wo.)</th><th>Roxadustat
(mg/Zeit)</th></tr>
<tr><td>< 4.500</td><td>< 20</td><td>70</td></tr>
<tr><td>≥ 4.500</td><td>≥ 20</td><td>100</td></tr>
</table>
Alle Patienten nehmen Roxadustat TIW für maximal 24 Wo. gemäß den folgenden Regeln ein:
• Die erste Dosis wird am Tag oder am Tag nach der Verordnung eingenommen. Die Patienten nehmen die Prüfsubstanz in 2 - 3-tägigen Abständen ein (die Dosierungstage sollen konsistent bleiben) während des gesamten Studienzeitraums ein. Nur die letzte Dosis wird vom Vortag der Visite in Wo. 24 bis spätestens zur Untersuchung und Beurteilung am Tag der 24 Wo. Visiten eingenommen.
• Die Prüfsubstanz wird nach Abschluss der Dialyse verabreicht, wenn die Dosierung auf einen Dialysetag geplant ist (ausgenommen der Tag der Visite in Wo. 24).
• Bei gemeinsamer Verabreichung mit Phosphatbindern (Bixalomer, Sevelamer, Hydrochlorid, gefälltem Calciumcarbonat, Lantancarbonat-Hydrat, Eisen(III)-citrat-Hydrat, Sucroferric Oxyhydroxid etc.) sollen die</td></tr>
</table>

Patienten Roxadustat mind. 1 Stunde vor oder nach der Einnahme der Phosphatbindern einnehmen.

Die Dosisanpassung von Roxadustat erfolgt nach vorher festgelegten Dosisanpassungsregeln und zielt darauf ab, die Hb-Werte des Patienten zwischen 10,0 und 12,0 g/dl zu halten.

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall (g/dl)	**Hb-Wert (g/dl) in der Wo. vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall**		
	< 10,5	**≥ 10,5 - ≤ 11,5**	**≥11,5 - ≤ 12,5**
< -1,0	↑	↑	Keine Veränderung
≥ -1,0 - ≤ 1,0	↑	Keine Veränderung	↓
> 1,0	Keine Veränderung	↓	↓
Die Dosisreduktion (↓) /-erhöhung (↑) erfolgt um einen Schritt.			

Dosisanpassungsregeln

- Entscheidungen zu notwendigen Dosisanpassungen werden zu jeder geraden Wo. ab der Visite zu Wo. 4 getroffen, wenn der Hb-Wert vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall und die Veränderung des Hb-Werts über die letzten 4 Wo. gemäß definierter Kriterien (Regeln zur Dosiserhöhung, -reduktion) erfüllen. Die Patienten beginnen mit der Einnahme der angepassten Dosis des Prüfpräparats nach Abschluss der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall.
- Bei einer erforderlichen Dosisreduktion bei der niedrigsten Dosis oder bei einer erforderlichen Dosiserhöhung bei der höchsten Dosis soll die Dosierung gleichbleiben.
- Die Dosis darf für jeden Patienten nicht um mehr als 3,0 mg/kg erhöht werden.
- Bei einer Dosiserhöhung oder -senkung soll die Dosisanpassung für mind. 4 Wo. gleichbleiben (außer bei Dosisanpassungen bei einer vorübergehenden Dosiseinstellung oder aufgrund einer übermäßigen Erhöhung des Hb-Wertes).
- Die Dosisschritte für Roxadustat sind wie folgt: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 und 300 mg.
- Die maximale Dosis ist der Dosisschritt, der pro Verabreichung 3,0 mg/kg (die Dosisberechnung soll anhand des Körpergewichts nach dem Ende der Dialyse kurz vor der Registrierung nach dem längsten Dialyseintervall durchgeführt werden).

Regeln zur Dosiserhöhung/-reduktion

- Dosiserhöhung/-reduktion, wenn sowohl der Hb-Wert vor der Dialyse vor der längstem Dialyseintervall als auch die Veränderung der Hb-Werte in den letzten 4 Wo. (Differenz zwischen den Hb-Werten vor der Dialyse nach

dem längsten Dialyseintervall in der betreffenden Wo. und 4 Wo. zuvor) den Kriterien der obengenannten Tabelle entsprechen.

Dosisanpassung bei einer vorübergehenden Dosiseinstellung

- Bei einem Hb-Wert ≥ 12,5 g/dl gilt: Dosierung wird gestoppt. Wiederaufnahme der Dosierung, wenn Hb < 12,0 g/dl bei einer Dosis, die um 1 Schritt reduziert wird.

Dosisanpassung aufgrund einer übermäßigen Reduktion des Hb-Wertes

- Bei einem Hb-Wert < 9,0 g/dl bis Wo. 3 gilt: Dosis wird um 1 Schritt erhöht; diese Regel kann nur einmal angewendet werden.

Dosisanpassung aufgrund einer übermäßigen Erhöhung des Hb-Wertes

- Bei einem Hb-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb von 4 Wo. um ≥ 2,0 g/dl: Dosis wird um 1 Schritt reduziert.
- Dosisanpassung soll mind. 4 Wo. bestehen bleiben.

Die Dosisanpassung wird über das Web-CRF auf Basis der Dosisanpassungsregeln verwaltet. Die Dosierung von Roxadustat wird auf verblindeter Weise auf Basis des eingegeben Hb-Werts in das Web-CRF bestimmt. Der Prüfarzt oder Zweitprüfer verschreibt das Prüfpräparat auf Basis der in dem Web-CRF ermittelten Arzneimittelnummer und Dosis.

Darbepoetin alfa (Vergleichssubstanz)

Darbepoetin alfa wird als Kunststoffspritze in den Stärken 10, 15, 20, 40, 60 und 120 µg geliefert.

Dosierung und Verabreichung

Der Prüfarzt oder Zweitprüfarzt verschreibt Darbepoetin alfa oder Darbepoetin alfa-Placebo auf Basis der anfänglichen Konvertierungsdosis, die durch das Web-CRF unter der doppelblind Bedingung für registrierte Patienten am Tag nach der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall in der Wo., in der die ESA-Behandlung verabreicht wurde.

Die anfängliche Darbepoetin-alfa-Dosis wird durch die durchschnittliche wöchentliche rHuEPO-Dosis oder Darbepoetin-alfa-Dosis des Patienten innerhalb von 4 Wo. vor der Randomisierung bestimmt:

rHuEPO (IU/Wo.)	**Darbepoetin alfa** (µg/Wo.)	**Komparator (Darbepoetin alfa)** (µg/Wo.)
-	< 12,5	10
≤ 3.000	≥ 12,5 - < 17,5	15
> 3.000 - ≤ 4.500	≥ 17,5 - < 25	20
> 4.500 - ≤ 6.000	≥ 25 - < 35	30
> 6.000	≥ 35 - < 45	40
-	≥ 45 - < 355	50
-	≥ 55	60

Dosisanpassungsregeln

		• Alle Dosisanpassungen wurden auf der Grundlage der Hb-Werte mit dem Ziel, den Hb-Wert im Bereich von 10,0 bis 12,0 g/dl zu halten, vorgenommen. • Der Hb-Zielwert soll in jeder geraden Wo. gehalten werden. Wenn beide Hb-Werte an 2 aufeinander folgenden Wo. in der betroffenen Wo. (gerade Wo.) und der Vorwoche über 11,5 g/dl liegen, soll die Dosis um 1 Schritt reduziert werden. • Wenn die Hb-Werte an 2 aufeinander folgenden Wo. in der betroffenen Wo. unter 10,5 g/dl liegen, sollte die Dosis um 1 Schritt erhöht werden. • Die Dosis wird ab dem Dialysedatum der betreffenden Wo. (gerade Wo.) geändert. • Wenn der Hb-Wert über 12,5 g/dl liegt, wird die Dosierung des Komparators gehalten und die Dosierung des Komparators wird wieder aufgenommen, wenn der Hb-Wert bei einer Dosisreduktion um einen Schritt unter 11,0 g/dl liegt. • Wenn eine Dosis von 10 g/dl gehalten wird, wird bei der Wiederaufnahme der Behandlung die gleiche Dosis verwendet. • Die Dosisschritte für Darbepoetin alfa sind wie folgt: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160 und 180 µg. • Wenn bei der niedrigsten Dosis des Komparators eine Dosisreduzierung und bei der höchsten Dosis des Komparators eine Dosiserhöhung erforderlich ist, sollte die Dosis gleichbleiben, da eine Anpassung des Komparators-Dosis nicht durchgeführt werden kann. Die Dosisanpassung wird über das Web-CRF auf Basis der Dosisanpassungsregeln verwaltet. Die Dosierung von Darbepoetin alfa wird auf verblindeter Weise auf Basis des eingegeben Hb-Werts in das Web-CRF bestimmt. Der Prüfarzt oder Zweitprüfarzt verschreibt das Präparat auf Basis der in dem Web-CRF ermittelten Arzneimittelnummer und Dosis.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfarzt) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung des Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) im Vergleich zu Baseline. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Mittlerer Hb-Wert während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24). • Erhaltungsrate des zu erzielenden Hb-Werts (Anzahl der Patienten, die einen durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen). • Anzahl der Patienten, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) in jeder Wo. erreichen. • Änderung des Hb-Werts in jeder Wo. im Vergleich zu Baseline.

		• Anzahl der Messzeitpunkte, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen. • Hk, Ret, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr. • Erhebung der QoL (SF-36, EQ-5D-5L, FACT-An). <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Vitalparameter (Blutdruck, Pulsfrequenz). • Unerwünschte Ereignisse. • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG). • Laborparameter (außer Hb, Ret, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr). • Augenärztliche Untersuchungen (Funduskopie, Sehschärfe). Die Studie besteht aus 2 Studienabschnitten: • Screening-Periode: bis zu 12 Wo.. • Behandlungszeitraum: bis zu 24 Wo.. Im Verlauf der Studie werden Visiten und Beurteilungen gemäß der Definition im Studienablaufplan durchgeführt. <u>Erhebungszeitpunkte im Behandlungszeitraum:</u> • Wöchentlich (± 1 Tage) in Wo. 1 bis 24.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Zahl der Fälle, die die Prüfsubstanz erhalten werden, beläuft sich auf 150 Patienten im Behandlungsarm Roxadustat und 150 Patienten im Darbepoetin-alfa-Behandlungsarm und umfasst insgesamt 300 Patienten. In diesem Setting werden unter einer Zuteilungsrate von 1:1 103 Patienten für den Roxadustat-Arm und 103 Patienten für den Darbepoetin-alfa-Arm mit einer Teststärke von 90 % für den statischen Nachweis einer Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Darbepoetin alfa im primären Endpunkt unter der Annahme von -0,75 g/dl in der Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline benötigt. Eine Teststärke von ≥ 99 % wird erreicht, wenn die Wirksamkeit von Roxadustat bestätigt wird (mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) der durchschnittlichen Hb-Werte in der Auswertungsperiode zwischen 10,0 g/dl und 12,0 g/dl wird ein durchschnittlicher Hb-Wert von 11,0 g/dl während des Beobachtungszeitraums angenommen). Unter der Annahme, dass im Per-Protocol-Analyseset eine Dropout-Rate von 30 % besteht, werden jeweils 150 Patienten im ASP1518-Arm und Darbepoetin-alfa-Arm in die Studie eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird durch EPS Corporation durchgeführt. Es erfolgt eine Zuteilung in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat und Darbepoetin alfa anhand der Biased-Coin-Methode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden 5 Faktoren stratifiziert: • Studienzentrum • Mittlerer Hb-Wert der beiden letzten Erhebungszeitpunkte vor der Registrierung: < 11,0 g/dl vs. ≥ 11,0 g/dl • ESA-Dosis vor der Registrierung: o rHuEPO < 4500 IE/Wo. vs. ≥ 4500 I/Wo. o Darbepoetin alfa: < 20 µg/Wo. vs. ≥ 20 µg/Wo. • Vorgeschichte oder gegenwärtige vaskuläre Netzhauterkrankung*: Ja vs. Nein. • Diabetes mellitus: Ja vs. Nein * Bezieht sich auf Netzhautblutung, Glaskörperblutung, nicht-proliferative diabetische Retinopathie, proliferative diabetische Retinopathie, Makulaödem, retinalen Venenverschluss und retinalen Arterienverschluss.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch EPS Corporation in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Roxadustat oder ESA. Die Prüfpräparatenummer und Dosierung wird durch das CRF mitgeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Patientenregistrierungszentrum der EPS Corporation nimmt die Zuteilung in den Behandlungsarm Roxadustat oder Darbepoetin alfa vor, sobald die Registrierung des Patienten akzeptiert wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppel-blinde Studie. Sowohl die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal und der Sponsor waren gegenüber der Intervention verblindet. Zugang zu den Randomisierungslisten standen nur für den Leiter des Arzneimittelzuordnung und den benannten Mitarbeitern des Zentrallabors für die Messung der Arzneimittelkonzentration zur Verfügung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Bei kontinuierlichen Variablen wird in der deskriptiven Statistik die Anzahl der Probanden (n) angegeben, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Für kategoriale Daten werden Häufigkeiten und prozentuale Anteil dargestellt. Prozentuale Anteile nach Kategorien basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten. Time-to-Event-Variablen, die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit dem Ereignis unter Verwendung Kaplan-Meier-Methode wird die kumulative Ereignisrate geschätzt und ein Plot konstruiert. *Veränderung zur Baseline des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24)* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird auf Basis des PPS ausgewertet. Das zweiseitige 95%-KI in der Differenz von Roxadustat und Darbepoetin alfa als die Veränderung der Hb-Werte während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline wird mittels MMRM berechnet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsspanne von -0,75 g/dl herangezogen. *Mittlerer Hb-Wert während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24)* Der mittlere Hb-Wert wird auf Basis der FAS berechnet. Die zusammenfassende Statistik wird dargestellt. Das zweiseitige 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen wird herangezogen. *Erhaltungsrate des zu erzielenden Hb-Werts (Anzahl der Patienten, die einen durchschnittlichen Hb-Wert von 10,0 bis 12,0 g/dl während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen)* Die Erhaltungsrate des zu erzielenden Hb-Werts wird auf Basis der FAS berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen wird herangezogen. *Anzahl der Patienten, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) in jeder Wo. erreichen* Die Anzahl der Patienten, die den zu erzielenden Hb-Wert erreichen, wird auf Basis der FAS berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen wird herangezogen. *Veränderung des Hb-Werts in jeder Wo. im Vergleich zu Baseline.* Die Veränderung des Hb-Werts in jeder Wo. im Vergleich zu Baseline wird auf Basis der FAS berechnet. Die zusammenfassende Statistik wird dargestellt. Das zweiseitige 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen wird herangezogen. *Anzahl der Messzeitpunkte, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen* Die Anzahl der Messzeitpunkte, die den zu erzielenden Hb-Wert (10,0 bis 12,0 g/dl) während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) erreichen, wird auf Basis der FAS berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen wird herangezogen.

		Hk, Ret, Fe, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr Die Erhebung des Hk, Ret, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT und CHr wird auf Basis der FAS berechnet. Die deskriptive Statistik wird dargestellt. *Erhebung der QoL (SF-36, EQ-5D-5L, FACT-An)* Die Erhebung der QoL wird auf Basis der FAS berechnet. Die deskriptive Statistik wird dargestellt. <u>Analysen zur Sicherheit</u> Sicherheitsanalysen werden mit dem Safety Analysis Set (SAF) durchgeführt. Alle UE werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 kodiert. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst. UE werden als Anzahl und Anteil pro Studienarm und für die *a priori* definierten Subgruppen dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert: • Geschlecht • Altersgruppe • Gewicht • Baseline Hb-Wert • Vorherige ESA-Dosierung • Anamnese oder gleichzeitige vaskuläre Netzhauterkrankung • Diabetes mellitus • Hämodialysezeitraum • Hochsensitivies C-reaktives Protein • Anamnese der okulären Intervention (Fokal-Laser) • Anamnese der okulären Intervention (Panretinale Photokoagulation) • Anamnese der okulären Intervention (Vitrektomie) • Anamnese der okulären Intervention (Katarakt-Chirurgie/Phakoemulsifikation) • Anamnese der okulären Intervention (Andere) • Anamnese von Hypertonie • Mittlerer arterieller Blutdruck • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder Hypertension • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder vaskulärer Netzhauterkrankung • Anamnese von Diabetes Mellitus und/oder mittlerer arterieller Druck • Anamnese von Netzhauterkrankungen, die derzeitig medikamentös behandelt werden Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie *a priori* definiert:

		• Veränderung des mittleren Hb-Wertes während des Beobachtungszeitraums (definiert als Wo. 18 bis 24) zu Baseline o Basierend auf PPS, MMRM o Basierend auf FAS, MMRM o Basierend auf PPS, ANCONVA o Basierend auf PPS, PMM (LMCF) o Basierend auf PPS, PMM (LMCF für Roxadustat-Arm und randomisierter Arm, MAR, für Darbepoetin alfa-Arm)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie 1517-CL-0307 (Abbildung Anhang 4G-1666)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 303 Personen randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und Darbepoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: Roxadustat: n = 151 • ITT: n = 151 Darbepoetin alfa: n = 152 • ITT: n = 152 b) Behandlung erhalten: • Roxadustat: n = 151 • Darbepoetin alfa: n = 152 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 114 (PPS) • Darbepoetin alfa: n = 131(PPS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie 1517-CL-0307 (Abbildung Anhang 4G-1666)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 30.11.2016 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 300 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 303 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Roxadustat- und Darbepoetin-alfa-Behandlungsarm randomisiert. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 15.03.2018.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Nachbeobachtung wurden abgeschlossen (Letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 15.03.2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und Statistischer Analyseplan		

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

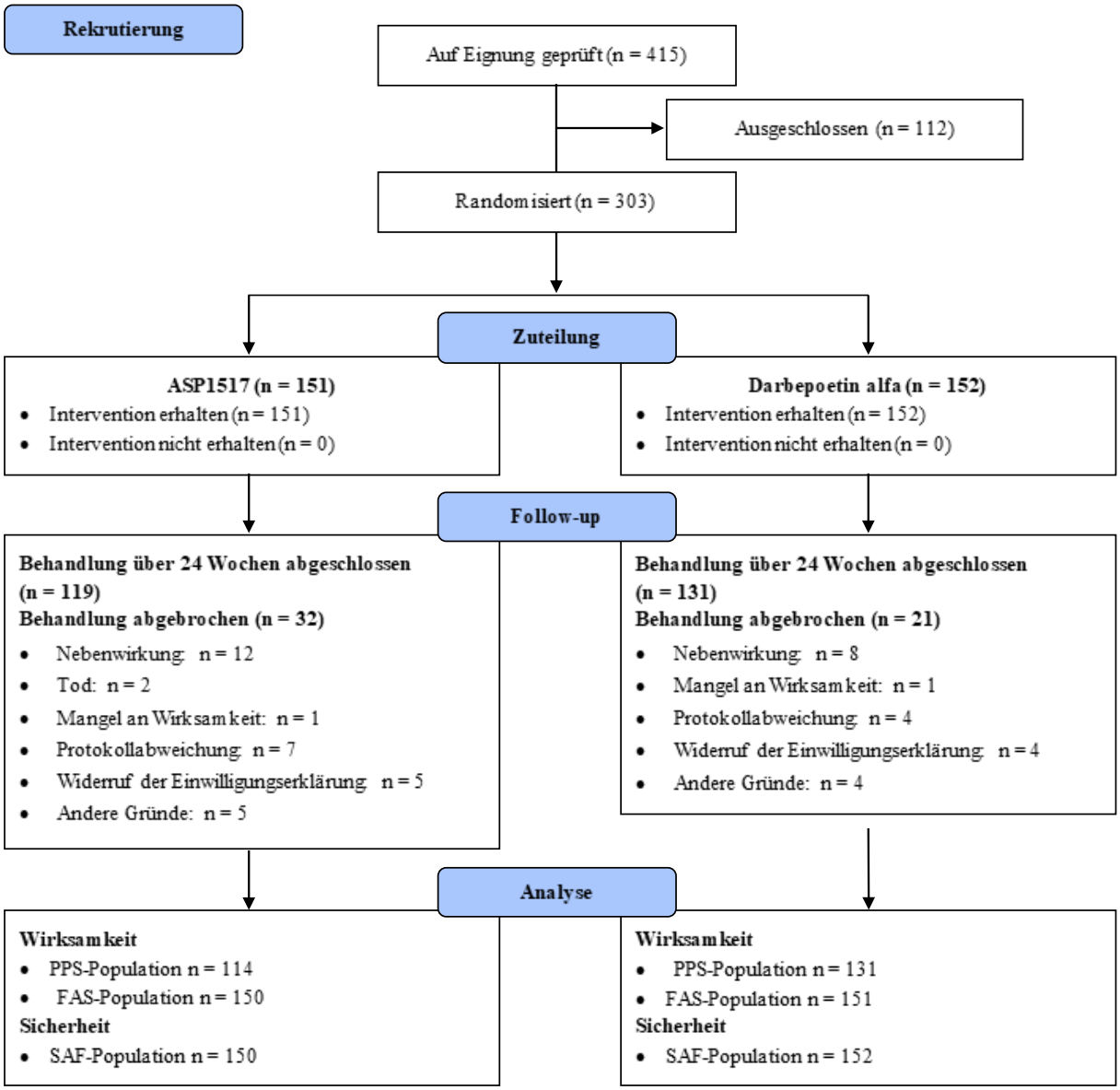


Abbildung Anhang 4G-1666: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0307

Tabelle Anhang 4G-297: Studiendesign und -methodik für Studie 1517-CL-0304

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie 1517-CL-0304 ist eine multizentrische, randomisierte, vierarmige, aktiv-kontrollierte, teils doppelblinde (Arm 1 - 3), teils unverblindete (Open-Label Arm 4) Phase-II-Studie mit intermittierender Dosierung. Diese Studie war geplant, um etwa 120 Patienten aus etwa 20 Studienzentren in Japan zu rekrutieren. Die Studie sollte Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit für die Zulassung von Roxadustat bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung mit Anämie liefern. **Primäres Zielkriterium**: 1. Auswertung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Roxadustat bei intermittierend verabreichter Gabe bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung mit Anämie. **Sekundäres Zielkriterium**: 1. Auswertung des Anteils Patienten, die den Ziel-Hb-Wert erreichen, und der Pharmakokinetik bei intermittierend verabreichter Gabe von Roxadustat bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung mit Anämie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, teils doppelblinde (Arm 1 - 3), teils unverblindete (Open-Label, Arm 4) Phase II-Studie mit 1:1:1:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat oral dreimal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 50 mg (Arm 1), 70 mg (Arm 2), 100 mg (Arm 3) oder Darbepoetin alfa (iv) einmal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 20 µg.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll war vom 30.11.2012. Es gab 2 Änderungen des Protokolls vom 19.02.2013 (einschließlich Änderungen im ophthalmologischen Untersuchungsplan und Präzisierung von Beschreibungen) und vom 11.06.2014 (einschließlich Änderungen bei den bedingt erlaubten Begleitmedikamente, Hepcidin-Messmethode und Personaländerungen).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zur **1. Registrierung** zutrafen: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung liegt vor. 2. Patient mit chronischer Nierenerkrankung, der 3-mal wöchentlich eine stabile chronische, dauerhafte Dialyse (SD) für ≥ 12 Wo. vor 1. Registrierung erhalten hat und

		für den eine 3-mal wöchentliche Hämodialyse während der Studie geplant ist. 3. Patient mit renaler Anämie, der einen Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) iv in einer in Japan zugelassenen Dosis für ≥ 8 Wo. vor 1. Registrierung erhalten hat. 4. Hb-Wert des Patienten vor Dialyse nach dem längsten Dialyse-Intervall zum Zeitpunkt des Screenings: ≥ 10,0 g/dl. 5. Alter des Patienten: ≥ 20 Jahre und < 75 Jahre. 6. Körpergewicht des Patienten (Postdialysegewicht) zum Zeitpunkt des Screenings: ≥ 40,0 kg und < 80,0 kg. 7. Dialyse muss über eine native arteriovenöse (AV) Fistel oder ein Implantat oder einen permanenten Katheter erfolgen. Patienten waren für die Behandlungsperiode der Studie (nach Randomisierung) geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zur **2. Registrierung** zutrafen: 8. Die 2 letzten Hb-Werte des Patienten, einer gemessen vor Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall und der andere zum vorhergehenden Blutproben-Zeitpunkt, müssen beide < 9,5 g/dl betragen. 9. Körpergewicht des Patienten (Postdialysegewicht) vor der 2. Registrierung: ≥ 40,0 kg und < 80,0 kg. **Ausschlusskriterien** Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zum Zeitpunkt der **1. Registrierung** zutraf: 1. Patient hat eine retinale neovaskuläre Läsion (z. B. proliferative diabetische Retinopathie, feuchte altersbedingte Makuladegeneration, retinaler Venenverschluss, Makulaödem, etc.). 2. Patient hat eine Autoimmunerkrankung mit Entzündungssymptomen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren`s Syndrom, Zöliakie). 3. Patient hatte eine gastrointestinale Resektion, die die Wirkstoffabsorption im Gastrointestinaltrakt beeinflussen könnte, (ausgenommen der Resektion von Magen- oder Colon-Polypen) oder Gastroparese in der Krankheitsgeschichte. 4. Patient hat einen unkontrollierten Bluthochdruck (systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 110 mmHg) vor der Dialyse zum Zeitpunkt des Screenings. 5. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III der New York Heart Association oder höher. 6. Hospitalisierung wegen Behandlung eines Schlaganfalls, Myokard- oder Lungeninfarkts innerhalb von 4 Wo. vor 1. Registrierung. 7. Patient ist positiv für: • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) • Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), oder

		• Anti-Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCVAb) 8. Patient hat eine andere Anämie als die renale Anämie (z. B. hämolytische Anämie, Panzytopenie) 9. Aplasie der roten Blutkörperchen in der Krankheitsgeschichte 10. Patient erhielt anabolische Hormone, Testosteron-Enantat oder Mepitiostan innerhalb von 6 Wo. vor 1. Registrierung. 11. Patient hat erhöhte Leberwerte: • AST > 2 x Upper Limit of Normal (ULN) • ALT > 2 x ULN • TBL > 1 x ULN • ALP > 2 x ULN oder derzeitige oder vorheriger andere schwere Lebererkrankungen (z. B. akute oder aktive chronische Hapatitis, Zirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings. 12. Patient hat einen vorherigen oder derzeitigen malignen Tumor, mit Ausnahme derer, die seit ≥ 5 Jahren ohne Rezidiv sind. 13. Patient erhielt eine Bluttransfusion und/oder eine Operation (außer einer Shunt Rekonstruktion zur Blutgewinnung) innerhalb von 12 Wo. vor 1. Registrierung. 14. Patient erhielt eine ophthalmologische Operation innerhalb von 12 Wo. vor 1. Registrierung 15. Für den Patienten ist eine Nierentransplantation während der Studie geplant 16. Patient hatte eine schwer Arzneimittel-Allergie mit anaphylaktischem Schock in der Krankheitsgeschichte 17. Schwangere, stillende Mütter und Frauen, bei denen eine Schwangerschaft vermutet wird oder die während oder innerhalb von 12 Wo. nach letzter Verabreichung der Studienmedikation schwanger werden möchten oder die den vorgeschriebenen kontrazeptiven Maßnahmen nicht zustimmen. 18. Patient hat an einer anderen klinischen Studie oder Post-Marketing klinischen Studie (einschließlich Studien zu Medizinprodukten) innerhalb von 12 Wo. vor der Einwilligungserklärung teilgenommen. 19. Patient ist Angestellter des Sponsors, der CRO, SMO oder beteiligter Studienzentren. 20. Patient ist nach Meinung des Prüfarztes oder Sub-Prüfarztes nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet. Patienten waren von der Behandlungsperiode der Studie (nach Randomisierung) ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zum Zeitpunkt der **2. Registrierung** zutraf: 1. Patient erhielt eine ESA-Behandlung während der ESA-Washout-Periode.

		2. Hb-Wert war mind. einmal während der ESA-Washout-Periode < 7,0 g/dl. 3. Patient hat eine behandlungsbedürftige, retinale neovakuläre Läsion (z. B. proliferative diabetische Retinopathie, feuchte altersbedingte Makuladegeneration, retinaler Venenverschluss, Makulaödem, etc.) während der ophthalmologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des Screenings. 4. Patient entwickelte eine Autoimmunerkrankung mit Entzündungssymptomen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren`s Syndrom, Zöliakie) während der ESA-Washout-Periode. 5. Patient entwickelte eine schwere Infektion während der ESA-Washout-Periode. 6. Patient hatte eine gastrointestinale Resektion, die die Wirkstoffabsorption im Gastrointestinaltrakt beeinflussen könnte, (ausgenommen der Resektion von Magen- oder Colon-Polypen) oder während der ESA-Washout-Periode. 7. Patient hat einen unkontrollierten Bluthochdruck (systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 110 mmHg) zu einem Drittel oder mehr Zeitpunkten der ESA-Washout-Periode. 8. Patient entwickelte eine kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III der New York Heart Association oder höher während der ESA-Washout-Periode. 9. Hospitalisierung wegen Behandlung eines Schlaganfalls, Myokard- oder Lungeninfarkts während der ESA-Washout-Periode. 10. Patient entwickelte eine andere Anämie als die renale Anämie (z. B. hämolytische Anämie, Panzytopenie) während der ESA-Washout-Periode. 11. Patient erhielt anabolische Hormone, Testosteron-Enantat oder Mepitiostan während der ESA-Washout-Periode. 12. Patient hat erhöhte Leberwerte: • AST > 2 x Upper Limit of Normal (ULN) • ALT > 2 x ULN • TBL > 1 x ULN • ALP > 2 x ULN oder derzeitige oder vorherige andere schwere Lebererkrankungen (z. B. akute oder aktive chronische Hapatitis, Zirrhose) während der ESA-Washout-Periode. 13. Patient entwickelte einen malignen Tumor während der ESA-Washout-Periode. 14. Patient erhielt eine Bluttransfusion und/oder eine Operation (außer einer Shunt Rekonstruktion zur Blutgewinnung) während der ESA-Washout-Periode. 15. Patient erhielt eine ophthalmologische Operation während der ESA-Washout-Periode.

		16. Während der ESA-Washout-Periode wurde für den Patienten eine Nierentransplantation während der Studie geplant 17. Patient entwickelte eine schwere Arzneimittel-Allergie mit anaphylaktischem Schock während der ESA-Washout-Periode. 18. Frauen, die während der ESA-Washout-Periode eine Schwangerschaft bestätigten oder vermuteten oder die während oder innerhalb von 12 Wo. nach letzter Verabreichung der Studienmedikation schwanger werden möchten oder die den vorgeschriebenen kontrazeptiven Maßnahmen nicht zustimmen. 19. Patient hat an einer anderen klinischen Studie oder Post-Marketing klinischen Studie (einschließlich Studien zu Medizinprodukten) während der ESA-Washout-Periode teilgenommen. 20. Patient ist nach Meinung des Prüfarztes oder Sub-Prüfarztes nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, ca. 20 Zentren in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In Frage kommende Patienten wurden auf 4 Studienarme im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert: • Arm 1. Patienten erhielten Roxadustat oral dreimal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 50 mg • Arm 2. Patienten erhielten Roxadustat oral dreimal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 70 mg • Arm 3. Patienten erhielten Roxadustat oral dreimal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 100 mg • Arm 4: Patienten erhielten Darbepoetin alfa iv einmal wöchentlich mit einer Anfangsdosis von 20 µg. Die Randomisierung führte zu einem Gesamtverhältnis von 1:1:1:1 zwischen Patienten, die oral verabreichtes Roxadustat in den 3 unterschiedlichen Dosierungen bzw. iv Darbepoetin alfa erhielten. Während des Behandlungszeitraums nahmen die Patienten von Tag 1 bis nach der Behandlungsperiode an wöchentlichen Studienvisiten teil, gefolgt von Studienvisiten in jeder zweiten Wo. während des vierwöchigen Follow-Ups. **Prüfsubstanzen:** Als Prüfsubstanzen werden Kapseln mit Roxadustat in den Stärken 20 mg, 50 mg sowie identisch aussehende Placebokapseln verwendet. Darbepoetin alfa steht als Plastikspritze in den Stärken 10, 15, 20, 30, 40 und 60 µg zur Verfügung. Dosierung und Verabreichung: Die Behandlungsphase der Studie ist unterteilt in eine Fix-Dosis-Periode (Behandlungsstart bis Dialysestart zur Wo. 6-Visite) und eine Titrationsphase (nach Dialysestart zur Wo. 6-Visite bis Ende der Post-Dialysebewertung zur Wo. 24-Visite). Generell werden die Kapseln vor dem Frühstück, dreimal wöchentlich an den auf die Dialyse

folgenden Tagen für maximal 24 Wo. eingenommen. Die letzte Dosis wird vor dem Frühstück am Tag der Wo. 24-Visite eingenommen.

Fix-Dosis-Phase:

Roxadustat-Kapseln werden in der durch Randomisierung zugeteilten Dosierung (30, 70 und 100 mg) verschrieben, beginnend mit dem Dialysetag nach dem letzten längsten Dialyse-Intervall, einschließlich dem Tag der 2. Registrierung. Die Einnahme durch die Studienteilnehmer beginnt vor dem Frühstück des auf die Verschreibung folgenden Tages.

Darbepoetin alfa wird iv in einer Anfangsdosis von 20 µg einmal wöchentlich verabreicht.

Prinzipiell wird die Anfangsdosis über die gesamte Fix-Dosis-Phase beibehalten.
Ausnahmen:
Bei einer Erhöhung des Hb-Werts von > 1,5 g/dl zu Wo. 3 im Vergleich zum Behandlungsbeginn wird die Roxadustat-Dosis von 50 auf 40, von 70 auf 50 bzw. von 100 auf 70 mg und die Darbepoetin alfa-Dosis von 20 µg auf 10 oder 15 µg reduziert.
Bei einer Abnahme des Hb-Werts von >1,0 g/dl zu Wo. 3 im Vergleich zum Behandlungsbeginn und einem Hb-Wert < 9,5 g/dl zu Wo. 3 wird die Dosis von 50 auf 70, von 70 auf 100 bzw. von 100 auf 120 mg erhöht.

Titrationsphase:

Die Dosisanpassung von Roxadustat und Darbepoetin alfa erfolgt nach vorher festgelegten Dosisanpassungsregeln und zielt darauf ab, die Hb-Werte der Testperson zwischen 10,0 und 12,0 g/dl zu halten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem Hb-Wert vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall der aktuellen und der vorherigen Wo. und den Änderungen des Hb-Wertes in den vorangegangenen vier Wo. (Unterschied des Hb-Wers vor Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall der aktuellen Wo. und vier Wo. zuvor). Die angepasste Dosierung wird ab dem nächsten vorgesehenen Behandlungstag verabreicht.

Hb-Wert-Veränderung in den letzten 4 Wo. (g/dl)[a]	**Hb-Wert (g/dl) vor Dialyse nach längstem Dialyseintervall der aktuellen und vorherigen Wo.**			
	anderer Fall als rechts	**beide ≥ 10,0**	**beide > 11,5**	**beide > 12,5**
< -0,8	↑	↑	keine Veränderung	pausieren, wenn Hb-Wert < 11,0: fortsetzen ↓
-0,8 – 0,8	↑	keine Veränderung	↓	
> 0,8	keine Veränderung	↓	Roxadustat: ↓ Darbepoetin alfa: ↓-↓↓[b]	pausieren, Hb-Wert < 11,0: fortsetzen ↓↓

↑: Dosiserhöhung um eine Stufe, ↓: Dosisreduktion um 1 Stufe, ↓↓: Dosisreduktion um 2 Stufen, ↓-↓↓: Dosisreduktion um 1-2 Stufen
a: Subtraktion des ersten Hb-Wertes vom letzten Hb-Wert , um die Änderung zu berechnen.
b: nach Ermessen des Prüfarztes

Dosisanpassungsregeln

- Entscheidungen zu Dosisanpassungen werden zu jeder Visite in geraden Wo. getroffen. Für Darbepoetin alfa

		sind die Vorgaben der Gebrauchsinformation zu berücksichtigen. • Dosiserhöhungen und Dosisreduzierungen sind in Dosisschritten vorgegeben: Roxadustat: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200 mg Darbepoetin alfa: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 µg • Wenn die Dosisanpassung gemäß der obigen Tabelle "Keine Veränderung" lautet, bleibt die Dosis unverändert. • Bei einer exzessiven Abnahme (definiert als Abnahme des Hb-Werts > 1,0 g/dl im Vergleich zu 4 Wo. zuvor und bei einem Hb-Wert < 9,5 g/dl) des Hb-Werts wird die Dosis um 2 Stufen erhöht. • Ist eine Dosisreduktion bei einem Patienten mit der niedrigsten Dosierung oder eine Dosiserhöhung bei höchster Dosis erforderlich, wird die bestehende Dosis beibehalten. • Die maximale Dosis beträgt für Roxadustat 3,0 mg/kg. • Nach Dosisanpassung sollte die neue Dosis für mind. 4 Wo. gegeben werden. Ausnahme: exzessive Hb-Wert Reduktion. • Wenn nach Reduktion der Darbepoetin alfa-Dosis auf 10 µg die Kriterien für eine Dosisreduktion bzw. nach einer Dosiserhöhung auf die Maximaldosis die Kriterien für eine Dosiserhöhung weitere 2 aufeinanderfolgende Male zutreffen, wird die Studie für den Patienten abgebrochen. Wenn die Kriterien in diesen Fällen nur einmal zutreffen, wird die Studie ohne Dosisanpassung weitergeführt.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Rate der Hb-Wert-Erhöhung (g/dl/Wo.) von Behandlungsbeginn bis zur finalen Bewertung während der Fix-Dosis-Periode (zu Wo. 6, Zeitpunkt des Studienabbruchs oder der Dosisanpassung). <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Kumulative Ansprechrate von Beginn der Titrationsperiode bis zum Behandlungsende (Responder ist ein Studienteilnehmer, dessen Hb-Wert ≥ 10,0 g/dl beträgt und der einen Hb-Wert-Anstieg ≥ 1,0 g/dl im Vergleich zu Studienbeginn hatte). • Prozentualer Anteil der Messzeitpunkte, an denen jeder Studienteilnehmer nach dem Erreichen eines Hb-Werts ≥ 10,0 g/dl einen Hb-Wert im Zielbereich (10,0 - 12,0 g/dl) behielt. • Rate der Studienteilnehmer, die den Zielbereich des Hb-Werts (10,0 - 12,0 g/dl) zu jeder Studienwoche erreichten. • Rate der Studienteilnehmer, die die untere Grenze der Zielbereichs des Hb-Werts (10,0 g/dl) erreichten, und Zeit bis zum Erreichen dieses Werts. • Änderung des Hb-Werts von Studienbeginn bis zu jeder Studienwoche. <u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Hämatokrit und Retikulozyten im Zeitverlauf. • Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT, CHr, und EPO im Zeitverlauf. • QoL-Fragebogen SF-36. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Vitalzeichen (Blutdruck, Puls). • Unerwünschte Ereignisse. • Behandlungsbedingte UE • Todesfälle. • Schwerwiegende UE. • Behandlungsbedingte schwerwiegende UE • UE, die zum Studienabbruch führten. • Behandlungsbedingte UE, die zum Studienabbruch führten. • Standard 12-Kanal-EKG (einschließlich QT-Bewertung zu Behandlungsbeginn und zu Wo. 24 oder bei Studienabbruch). • Röntgen CTR. • Labordaten (ausschließlich der unter Wirksamkeitsendpunkte gelisteten Daten). • Ophthalmologische Bewertung (Fluorescein Fundus Angiographie, Fundus Fotografie, OCT, Sehschärfentest). <u>Pharmakokinetische Endpunkte</u>

		• Plasmakonzentration an unverändertem Roxadustat (nur in den Roxadustat-Armen). Andere Endpunkte • Hepcidin. Die Studie besteht aus drei Studienabschnitten: • ESA-Washout-Periode: 9 Wo.. • Behandlungsperiode: 24 Wo.. • Follow-Up: 4 Wo.. Im Verlauf der Studie werden Visiten und Beurteilungen gemäß der Definition im Studienablaufplan durchgeführt. Nach der schriftlichen Einwilligungserklärung wird die Screening-Bewertung am Tag der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall durchgeführt. Nach Bestätigung des Zutreffens der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt die 1. Registrierung innerhalb von 8 Tagen. ESA-Washout-Periode: • Beginn der ESA-Washout-Periode ist der Dialysetag nach dem längsten Dialyseintervall nach 1. Registrierung. Die Mindestdauer ist abhängig von der Vorbehandlung: Epoetin beta pegol: 5 Wo. Darbepoetin alfa: 3 Wo. rHuEPO: 2 Wo.. • Daten werden vor jeder Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall erhoben (± 1 Tag). • Hb-Tests werden zusätzlich vor jeder anderen Dialyse durchgeführt. • Nach Bestätigung des Zutreffens der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt die 2. Registrierung innerhalb von 8 Tagen, maximal 10 Wo. nach dem Screening-Assessment. Behandlungs-Periode: • Fix-Dosis-Periode: Behandlungsstart bis Dialysestart zur Wo. 6-Visite Titrationsperiode: nach Dialysestart zur Wo. 6-Visite bis Ende der Post-Dialysebewertung zur Wo. 24-Visite. • Daten werden vor jeder Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall erhoben (Fix-Dosis-Periode: ± 0 Tage, Titrationsperiode: ± 1 Tag). • Hb-Tests werden zusätzlich vor jeder anderen Dialyse durchgeführt. Erhebungszeitpunkte im Follow-Up: • alle 2 Wo. über 4 Wo. (± 3 Tage). • bei Studienabbruch (± 3 Tage).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ungefähr 120 Patienten werden randomisiert, um Roxadustat (doppelblind) oder Darbepoetin alfa (Open Label) in einem Verhältnis von 1:1:1:1 zu verteilen.

		Die Fallzahlen wurden auf Grundlage der folgenden Hypothesen (basierend auf Ergebnissen einer USA-Phase 2-Studie) festgelegt: • Die mittlere Rate der Hb-Wert-Erhöhung, wird 0,21 g/dl/Wo., 0,35 g/dl/Wo. und 0,35 g/dl/Wo. in den Gruppen 50, 70 und 100 mg sein. • Die Standardabweichung wird in der gesamten Roxadustat-Gruppe 0,339 betragen. • Es werden die folgenden Vergleichskoeffizienten für die Dosis-Wirkungs-Beziehung verwendet: linear: C1 = (-1, 0, 1), Anfangsanstieg bei 100 mg: C2 = (-1, -1, 2), Plateau bei 70 mg: C3 = (-2 , 1, 1). Das Ziel der Simulation war es, eine statistisch signifikante lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den 3 Dosisgruppen von Roxadustat in den primären Studienanalysen zu erreichen. Unter der Null-Hypothese, dass der Unterschied, um eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich der mittleren Rate des Hb-Wert-Anstiegs zu erreichen, gleich null ist, wurde die Anzahl der Ablehnungen der Null-Hypothese durch eine Simulation mit 10.000 Wiederholungen, einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und statistischer Adjustierung für Multiplizität mit einer Resampling-basierenden Methode berechnet. Die Anzahl Studienteilnehmer, die notwendig sind, um mind. 80 % Power zu erreichen, unter der Annahme von 10 % Widerruf, wurde so auf 30 Studienteilnehmer pro Gruppe bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch den unabhängigen Dienstleister Bell Bedical Solutions Inc. in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die Studienarme Roxadustat 50, 70 oder 100 mg oder Darbepoetin alfa mittels dynamischer Allokation unter Verwendung einer Biased-Coin-Methode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird durch die folgenden fünf Faktoren stratifiziert: • Studienzentrum. • Mittlerer Hb-Wert von 2 Messungen, eine vor der Dialyse nach dem längsten Dialyseintervall, eine zum vorhergehenden Zeitpunkt (< 9.0 g/dl, ≥ 9.0 g/dl). • ESA-Dosis vor Beginn des ESA-Washouts (rHuEPO: < 4500 IE/Wo., ≥ 4500 IE/Wo., Darbepoetin alfa: < 20 ug/Wo., ≥ 20 ug/Wo., Epoetin beta pegol: ≤ 100 ug/4 Wo., > 100 ug/4 Wo.)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte durch den unabhängigen Dienstleister Bell Bedical Solutions Inc. in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die Studienarme Roxadustat 50, 70 oder 100 mg oder Darbepoetin alfa mittels eines Web-basierten Treatment Code-Systems. Die Geheimhaltung erfolgt bis

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	alle gemäß Protokoll definierten Beobachtungen und Auswertungen aller Studienteilnehmer vollständig, der SAP und Pharmakokinetische Analyseplan finalisiert und alle eingegeben Daten gesichert sind.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch den unabhängigen Treatment Code Assignment Manager.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine teils doppelblinde (Arm 1 bis 3), teils unverblindete (Open-Label Arm 4) Studie. Bezüglich der Roxadustat-Arme 1 bis 3 waren Patienten, Behandler und Zielgrößenbewerter verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Roxadustat wurde in allen 3 Dosierungen in nicht voneinander unterscheidbaren Kapseln verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Endpunkte erfolgt eine deskriptive Statistik separat und gepoolt für alle drei Roxadustat-Gruppen sowie für die Darbepoetin alfa-Gruppe. Bei kontinuierlichen Variablen wird in der deskriptiven Statistik die Anzahl der Patienten (n) angegeben, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Für Responder-Analysen werden Anzahl und Anteil der Patienten, die ein Ansprechen erreichten, dargestellt. Für Time To Event-Analysen werden die Anzahl Patienten in der Gruppe, der Median mit 95 %-Konfidenzintervall, der Mittelwert mit Standardfehler, die 25. und 75. Perzentilen sowie ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Für UE werden Anzahl und Anteil Studienteilnehmer mit mind. einem Ereignis von Behandlungsbeginn bis Studienende angegeben. <u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Analysen zur Wirksamkeit werden mit dem Full Analysis Set (FAS) durchgeführt. *Rate der Hb-Wert-Erhöhung (g/dl/Wo.) von Behandlungsbeginn bis zur finalen Bewertung während der Fix-Dosis-Periode (zu Wo. 6, Zeitpunkt des Studienabbruchs oder der Dosisanpassung).* Für jeden Studienteilnehmer wird eine lineare Regressionslinie aus allen erhobenen Hb-Werten der Periode erstellt. Die Rate der Hb-Wert-Erhöhung wird als Steigung dieser Linie berechnet. Das Regressionsmodell berücksichtigt die Dosisgruppe als Faktor und den Hb-Wert zur Behandlungsbeginn sowie die ESA-Dosis vor der

		ESA-Washout-Periode als Kovariate. Der statistische Test erfolgt zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 mit statistischer Adjustierung für Multiplizität mittels einer Resampling-basierten Methode. Der primäre Endpunkt wird in einer sekundären Analyse zusätzlich auf Basis des Per Protocol Sets (PPS) ausgewertet. *Kumulative Ansprechrate von Beginn der Titrationsperiode bis zum Behandlungsende* Responder ist ein Studienteilnehmer, dessen Hb-Wert ≥ 10,0 g/dl beträgt und der einen Hb-Wert-Anstieg ≥ 1,0 g/dl im Vergleich zu Studienbeginn hatte. Die Ergebnisdarstellung erfolgt deskriptiv. *Prozentualer Anteil der Messzeitpunkte, an denen jeder Studienteilnehmer nach dem Erreichen eines Hb-Werts ≥ 10,0 g/dl einen Hb-Wert im Zielbereich (10,0 bis 12,0 g/dl) behielt.* Die Ergebnisdarstellung erfolgt deskriptiv. *Rate der Studienteilnehmer, die den Zielbereich des Hb-Werts (10,0 bis 12,0 g/dl) zu jeder Studienwoche erreichten.* Ergänzend zur deskriptiven Standarddarstellung werden Anzahl und Anteil in den folgenden Kategorien dargestellt: < 8,0 ≥ 8,0 - < 10,0 ≥ 10,0 - ≤ 12,0 > 12,0 *Rate der Studienteilnehmer, die die untere Grenze der Zielbereichs des Hb-Werts (10,0 g/dl) erreichten, und Zeit bis zum Erreichen dieses Werts.* Die Ergebnisse zur Rate der Studienteilnehmer werden deskriptiv dargestellt. Die Zeit bis zum 1. Erreichen des Hb ≥ 10,0 g/dl ist definiert als Anzahl Tage vom Dialysetag nach dem letzten längsten Dialyseintervall vor Behandlungsbeginn bis zum Tag des 1. Erreichens des Hb-Werts. Studienteilnehmer, die die Behandlungsperiode ohne Event beenden, werden zum Wo. 24-Visiten-Datum zensiert. Studienteilnehmer, die die Studie während der Behandlungsperiode ohne Event abbrechen, werden zum Datum des Abbruchs zensiert. *Änderung des Hb-Werts von Studienbeginn bis zu jeder Studienwoche.* Die Ergebnisdarstellung erfolgt deskriptiv. *Hämatokrit und Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, TIBC, sTfR, TSAT, CHr, und EPO im Zeitverlauf.* Deskriptive Statistik für jeden Parameter und die Veränderung (SI-Einheit) von Baseline zur jedem Beobachtungszeitpunkt werden dargestellt. Shift-Tabellen (Veränderung von Baseline zum Zeitpunkt nach Kategorien (niedrig, normal, hoch) bzgl. des Normbereichs des untersuchten Parameters) und Anzahl und Anteil Studienteilnehmer mit Shift zu niedrig und hoch. Zusätzliche werden für jeden Parameter Plots zu

		Mittelwerten mit Standardabweichung und Veränderung im Vergleich zu Baseline sowie Overlay-Plots zu individuellem Studienteilnehmer vs. Visitendatum und Veränderung im Vergleich zur Baseline gezeigt. *Quality of Life-Fragebogen SF-36.* Zusätzlich zur deskriptiven Statistik werden für jeden Parameter Plots zu Mittelwerten mit Standardabweichung und Veränderung im Vergleich zu Baseline sowie Overlay-Plots zu individuellem Studienteilnehmer vs. Visitendatum und Veränderung im Vergleich zur Baseline gezeigt. <u>Analysen zur Sicherheit</u> Sicherheitsanalysen werden mit dem Safety Analysis Set (SAF) durchgeführt. Alle UE werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Sie werden nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst und nach Schweregrad analysiert. Studienteilnehmer, die die Behandlungsperiode ohne Event beenden, werden zum Wo. 24-Visiten-Datum zensiert. Studienteilnehmer, die die Studie während der Behandlungsperiode ohne Event abbrechen, werden zum Datum des Abbruchs zensiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie definiert: • Geschlecht • Altergruppe • Gewicht zur Wo. 0 nach Hämodialyse • Baseline Hb-Wert • ESA-Behandlung vor der Washout-Periode • Gleichzeitige Anwendung von Phosphatbindern während der Fix-Dosis Periode • Dauer der Washout-Periode Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie definiert: • Für alle Effektivitätsendpunkte mit wiederholten Messungen im Zeitverlauf wird neben der in der Hauptanalyse verwendeten Imputationsmethode LOCF als Sensitivitätsanalyse eine Analyse mittels MMRM durchgeführt. • Der primäre Endpunkt wird in einer sekundären Analyse zusätzlich zum FAS auf Basis des PPS ausgewertet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie 1517-CL-0304 (Abbildung Anhang 4G-1667)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Insgesamt wurden 130 Personen randomisiert, welche 1:1:1:1 auf die 3 Roxadustat-Behandlungsgruppen Roxadustat und Darbepoetin alfa aufgeteilt wurden. a) Randomisiert (ITT):

	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Roxadustat 50 mg: n = 33 Roxadustat 70 mg: n = 32 Roxadustat 100 mg: n = 33 Darbepoetin alfa: n = 32 b) Behandlung erhalten: Roxadustat 50 mg: n = 33 Roxadustat 70 mg: n = 32 Roxadustat 100 mg: n = 32 Darbepoetin alfa: n = 32 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS): Roxadustat 50 mg: n = 32 Roxadustat 70 mg: n = 32 Roxadustat 100 mg: n = 31 Darbepoetin alfa: n = 32
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie 1517-CL-0304 (Abbildung Anhang 4G-1667)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 28.03.2013 mit der Einschreibung des ersten Patienten. Es sollten ursprünglich 120 Patienten randomisiert werden. Das Screening endete mit 130 randomisierten Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Roxadustat-Arme und Darbepoetin alfa randomisiert. Nach der Behandlungsphase schloss sich eine 4-wöchige Follow-Up-Periode für jeden Studienteilnehmer an.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Studienphasen inkl. Follow-Up wurden abgeschlossen (letzter Patient, letzte Studienvisite). Die Studie wurde mit der letzten Bewertung am 15.09.2014 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und Statistischer Analyseplan Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

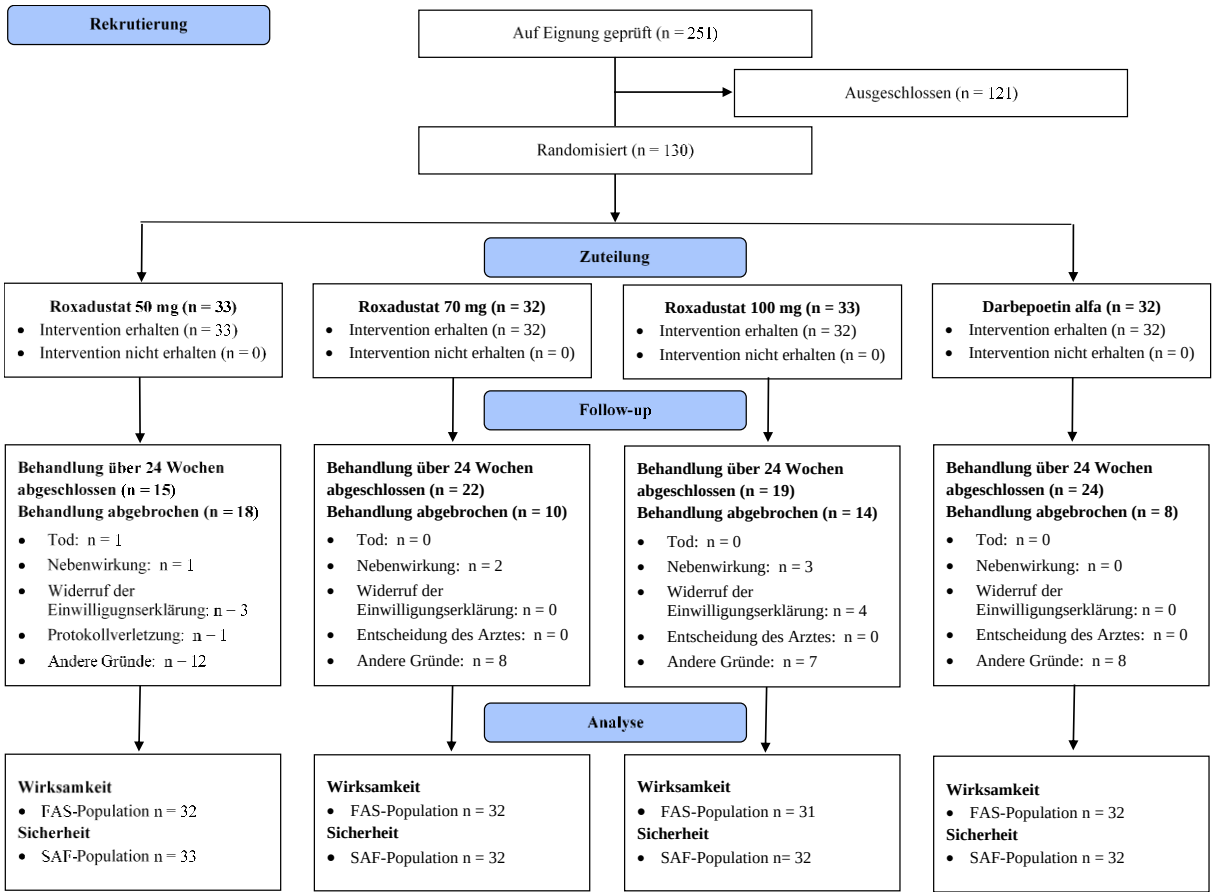


Abbildung Anhang 4G-1667: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie 1517-CL-0304

Tabelle Anhang 4G-298: Studiendesign und -methodik für Studie ChiCTR2000035054

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ChiCTR2000035054 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Open-Label-Studie der Phase IV[b]. Für diese Studie war geplant 129 Patienten im zweiten angeschlossenen Krankenhaus der medizinischen Universität von Harbin in China einzuschließen. Die Studie sollte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Roxadustat im Vergleich zu ESA (Epoetin alfa) bei Peritonealdialyse (PD)-Patienten liefern. **Primäres Zielkriterium**: 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Roxadustat im Vergleich zu ESA bei der Erhaltungstherapie der Anämie bei Patienten mit ESRD. **Sekundäres Zielkriterium**: 2. Bewertung der Auswirkungen von Roxadustat auf Lipidparameter sowie Parameter des Eisenstoffwechsels im Serum im Vergleich zu ESA. 3. Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Roxadustat
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Open-Label-Studie mit 2:1-Randomisierung in die Studienarme Roxadustat (oral) oder ESA (Epoetin alfa, sc).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.[c]
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Alter des Patienten 18 – 75 Jahre; Körpergewicht 40 – 100 kg. 2. PD-Patienten, bei denen eine CKD mit renaler Anämie diagnostiziert wurde (gemäß dem chinesischen Expertenkonsens zur Diagnose und Behandlung der renalen Anämie: auf Meereshöhe gelegen, Alter ≥ 15 Jahre, Männer: Hämoglobin < 130 g/l, Nicht schwangere Frauen: Hämoglobin < 120 g/l, und die die diagnostischen Kriterien einer CKD mit renaler Anämie erfüllen). 3. Hb-Wert < 12 g/dl zum Screening 4. Patienten, die von ESA auf Roxadustat umsteigen, müssen 7 Tage ESA abgesetzt haben. Patienten, die in den ESA-Arm (Epoetin alfa) randomisiert werden, setzen die zuvor angewendete Dosis fort. 5. Die Patienten stimmen zu nicht mit einer neuen traditionellen chinesischen Medizin (TCM) zur

		Behandlung der Anämie zu beginnen und Dosis, Einnahmeschema oder Marke jeglicher vor dem Screening angewendeter TCM für Anämie vom Screening bis zum Ende des Follow-ups nicht zu ändern. **Ausschlusskriterien** 1. Patient hat eine Anämie, die durch eine andere Grunderkrankung als die CKD ausgelöst wurde. Dazu gehören: • Thalassämie (verursacht durch eine autosomal-vererbbare Mutation in einem Gen zur Hämoglobinregulation. Diese Mutation verursacht eine Fehlfunktion in der Globinkette) • Sichelzellanämie (Sichelzellanämie ist eine autosomal dominant vererbbare hämolytische Erkrankung, bei der Erythrozyten nicht voll funktionsfähiges Hämoglobin S enthalten) • Tumorassoziierte Anämie (ausgelöst hauptsächlich durch die Entstehung und Behandlung der Tumorerkrankung) • MDS (klonale Störung, die durch eine ineffektive und dysplastische Hämatopoese gekennzeichnet ist) • usw. 2. Patienten mit Vorgeschichte einer schweren Arzneimittelallergie oder bei denen bekannt ist, dass sie gegen aktive Inhaltstoffe oder Hilfsstoffe von Roxadustat allergisch sind. 3. Patienten mit schwerem Leberschaden (Child Pugh Grad C) oder aktiver Hepatitis (definiert als chronische Hepatitis bei Patienten mit abnormer Leberfunktion, Veränderungen der Lebermorphologie, Leberentzündung, Leberfibrose und andere Veränderungen). 4. Patienten mit ALT oder AST ≥ 3 × ULN beim Screening. 5. Patienten mit Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN beim Screening. 6. Frauen, die schwanger sind oder stillen. 7. Patienten mit unkontrollierbarem Blutdruck (definiert als ≥ 2 Blutdruckmessungen innerhalb des Screening-Zeitraums mit einem systolischen Blutdruck > 180 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 110 mmHg. 8. Der Arzt beurteilte einen Patienten mit einer schweren Krankheit (z. B. Malignität, funktionelle Grad III oder IV kongestive Herzinsuffizienz).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozentrische Studie; Krankenhaus der medizinischen Universität Harbin (China)
5	Interventionen	In Frage kommende Patienten wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 2:1 Roxadustat:ESA (Epoetin alfa) randomisiert.

	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Randomisierung führte zu einem Gesamtverhältnis von 2:1 zwischen Patienten, die oral-verabreichtes Roxadustat oder sc-injiziertes ESA (Epoetin alfa) erhielten. **Roxadustat (Prüfsubstanz)** Die Roxadustat-Gruppe wurde aufgeteilt in Patienten, die nicht mit ESA vorbehandelt waren und solche, die von einer bestehenden ESA-Behandlung auf eine Roxadustat-Behandlung umgestellt wurden. Beide Gruppen erhielten Roxadustat KG-abhängige Initialdosierungen, d. h. unabhängig von der zuvor verabreichten ESA-Dosis, nach dem folgenden Schema: - TIW, po o 100 mg (≥ 45 – < 60,0 kg KG) o 120 mg (≥ 60,0 – 100,0 kg KG) Je nach dem aktuellen Hb-Wert der Patienten und der Veränderung des Hb-Wertes in den vorangegangenen 4 Wochen wurde die Dosis so angepasst, dass der Hb-Wert bei 10 – 12 g/dl gehalten wurde. (Studienpublikation verweist auf Vorgehen der Studie FGCL-4592-806). **ESA (Epoetin alfa, Vergleichssubstanz)** Patienten, die von einer bestehenden ESA-Behandlung auf Roxadustat umgestellt wurden, erhielten die vor dem Screening angewendete ESA-Dosis. Je nach dem aktuellen Hb-Wert der Patienten und der Veränderung des Hb-Wertes in den vorangegangenen 4 Wochen wurde die Dosis so angepasst, dass der Hb-Wert bei 10 – 12 g/dl gehalten wurde. (Studienpublikation verweist auf Vorgehen der Studie FGCL-4592-806).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Wirksamkeitsendpunkte: • Primäre Wirksamkeitsendpunkt sind der mittlere Hb-Wert zu Wo. 24, die Veränderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zu Wo. 24 und die kumulative Ansprechrate über die gesamte Studiendauer (Hb-Wert ≥ 10 g/dl und Veränderung des Hb zur Baseline ≥ 1,0 g/dl) Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Veränderung des Hepcidin-, Ferritin-, TSAT-, Serumeisenwertes sowie die totale Eisenbindungskapazität • Veränderung Cholesterol-, Triglycerid-, HDL-Cholesterol- und LDL-Cholesterolwertes • Sicherheit und Verträglichkeit von Roxadustat Explorative Analysen: • Untersuchung der weißen Blutkörperchen, des mittleren Zellvolumens, Thrombozytenzahl und Nebenschilddrüsenhormon (PTH)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.[c]
7	Fallzahl	

7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Gemäß bereits berichteten Ergebnissen zur Behandlung von Anämie bei CKD in PD-Patienten betrug die Standardabweichung der Hb-Wertveränderung (SD) in der Roxadustat-Gruppe 1,1 g/dl und die SD der Kontrollgruppe 1,0 g/dl. Der mittlere Unterschied im ΔHb zwischen den beiden Gruppen betrug 0,2 g/dl, die Nicht-Unterlegenheitsgrenze war -0,4 g/dl, α = 0,025, Power = 0,8. Zur Berechnung des Stichprobenumfangs wurde die Software PASS (Version 15) verwendet. Unter Berücksichtigung potenzieller Studienabbrecher wurden mindestens 86 Patienten in die Roxadustat-Gruppe und 43 in die ESA-Gruppe aufgenommen. Somit wurden mindestens 129 Patienten 2:1 Open-Label in den Roxadustat- oder ESA-Arm randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.[c]
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.[c]
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.[c]
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.[c]
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.[c]
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde durchgeführt unter Verwendung der ITT-Population, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und bei denen mindestens für eine Wirksamkeitsvariable während der Behandlung Daten gemessen wurde. Die Analysen zur Sicherheit basierten auf dem Safety Analyse Set, das alle Patienten, die eine oder mehrere Dosen des Studienmedikaments eingenommen hatten, einschloss. Statistische Analysen wurden in SPSS (Version 25.0; IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde in allen statistischen Analysen als statistisch signifikant definiert. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± SD angegeben und diskrete Variablen als Zahlen und Prozentsätze. Falls die Daten einer Normalverteilung entsprachen, wurde ein unabhängiger t-Test mit zwei Stichproben für den Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen verwendet. Ein gepaarter t-Test wurde verwendet, um die Veränderungen in jeder Gruppe während der Behandlung zu erfassen. Entsprachen die Daten nicht einer Normal-verteilung entsprachen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte kontinuierliche Variablen zwischen den Gruppen durchgeführt. Ein Wilcoxon-Signed-Rank-Test wurde für zeitbezogene gepaarte Stichproben verwendet. Diskrete Variablen wurden mithilfe eines Pearson Chi-Quadrat-Tests berechnet und als n (%) angegeben. Klinisch relevante Variablen zwischen den beiden Gruppen wurden durch eine zweifache Varianzanalyse mit wiederholten Messungen verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zur Untersuchung von Roxadustat bei Patienten mit Entzündungen, wurde eine Subgruppenanalyse des durchschnittlichen Hb-Wertes über den Studienverlauf bis Wo. 24 für das Subgruppenmerkmal CRP (> ULN vs. ≤ ULN) durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie ChiCTR2000035054 (Abbildung Anhang 4G-1668)

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
	a) randomisiert wurden,
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden
		Insgesamt wurden 129 Personen randomisiert, welche 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen Roxadustat und ESA aufgeteilt wurden.
		a) Randomisiert:
		• Roxadustat: n = 86
		  ○ ESA-vorbehandelt: n = 67
		  ○ Nicht-ESA-vorbehandelt: n = 19
		• ESA: n = 43
		b) k. A.[c]

		c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Roxadustat: n = 86 • ESA: n = 43
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie ChiCTR2000035054 (Abbildung Anhang 4G-1668)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 01.09.2019 und endete am 15.06.2020. Nach Screening von 151 Patienten 129 Probanden im Verhältnis 2:1 auf den Roxadustat- oder ESA-Arm randomisiert. Die Studie umfasst eine zweiwöchige Screeningphase, gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase. Die Probanden werden nach Behandlungsende 2 Wo. bis zum Studienende nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle eingeschlossenen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die Nachbeobachtung abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.
b: Der Eintrag unter der ID 2000035054 im Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) beschreibt abweichend zur Studienpublikation Hou et al. 2021 eine Observationsstudie der Phase IV (Hou 2020). Es wurden bevorzugt Informationen aus der peer reviewed Studienpublikation für diese CONSORT herangezogen (Hou et al. 2021).
c: Für diese Studie lag lediglich die Publikation von Hou et al. 2021 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. Die geforderten Informationen waren der Publikation von Hou et al. 2021 nicht zu entnehmen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

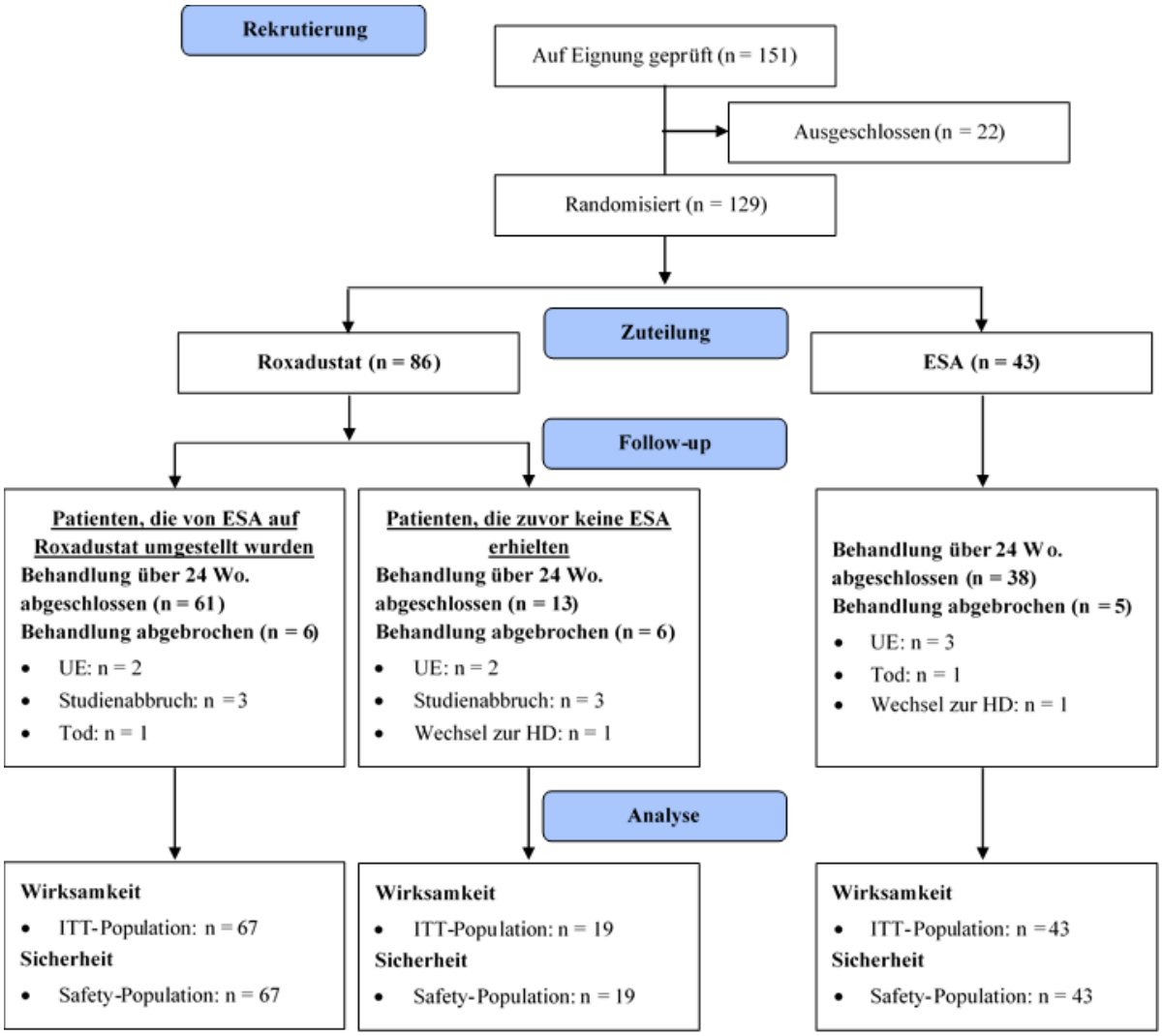


Abbildung Anhang 4G-1668: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für Studie ChiCTR2000035054