

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Vadadustat (Symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger
chronischer Nierenerkrankung)

Vom 22. November 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren.....	32
1.	Unterlagen des Stellungsverfahren.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungsverfahren	39
5.1	Stellungnahme: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG.....	39
5.2	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA.....	73

5.3	Stellungnahme: Dr. med. Thomas Weinreich, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen	78
5.4	Stellungnahme: Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium für Heimdialyse Erfurt	84
5.5	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin. Charité – Universitätsmedizin Berlin	92
5.6	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	101
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	120
5.8	Stellungnahme: Amgen GmbH	124
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	145

A. Tragende Gründe und Beschluss

Hier einkopieren Cursor an die Stelle des nächsten Enterzeichens setzen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vadadustat am 1. Juni 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vadadustat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vadadustat (Vafseo) gemäß Fachinformation

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22.11.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vadadustat:

Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Vadadustat sind bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung der HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor Roxadustat und die folgenden Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESA) zugelassen: Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta.

Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta sind als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erbringbar ist, kommt die Erythrozytentransfusion in Betracht.

zu 3. Es liegen mehrere Beschlüsse des G-BA zum Anwendungsgebiet und den dafür verwendeten Wirkstoffen vor. Die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) regelt unter Nummer 17, 43 und 44 die Verordnungsfähigkeit von Eisen-(II)-Verbindungen sowie wasserlöslichen Vitaminen in Teilen des Anwendungsgebietes. In Anlage III der AM-RL liegt gemäß Nummer 8 ein Verordnungsaußchluss zu Antianämika-Kombinationen vor. In Anlage IV findet sich ein relevanter Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie.

Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 - werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Für das Anwendungsgebiet der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Roxadustat vor (Beschluss vom 3. März 2022).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Die Leitlinien empfehlen übereinstimmend in der vorliegenden Therapiesituation die Behandlung mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff. Innerhalb dieser Wirkstoffklasse werden alle zugelassenen Optionen (Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta) als gleichermaßen zweckmäßig angesehen. Die Behandlung mit Erythrozyten-Transfusionen wird hingegen insbesondere aufgrund einer möglichen Alloimmunisierung und dadurch bedingter potentieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation nur nachrangig empfohlen.

Für den Wirkstoff Roxadustat wurde bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei Roxadustat um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird der Wirkstoff Roxadustat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Für den Einsatz eines Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffes wird vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen

sind. Die Behandlung sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab einem Hämoglobin-Wert $\leq 10,0$ g/dl erwogen werden.²

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Mangel an Eisen, wasserlöslichen Vitaminen), leitlinien- und zulassungskonform sichergestellt ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vadadustat wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien CI-0016 und CI-0017 vor. Darüber hinaus identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zwei weitere Studien (MT-6548-J03 und CI-0036), schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus.

Studien CI-0016 und CI-0017

Beide Studien sind unverblindete, multizentrische, parallele RCTs zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Erhaltungsdialyse erhielten. Andere Ursachen einer Anämie – insbesondere ein Mangel von Eisen und wasserlöslichen Vitaminen – mussten vor Studieneinschluss ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie beispielsweise schwerer Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In der Studie CI-0016 wurden Patientinnen und Patienten mit einer Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse untersucht. Ursprünglich wurden in die Studie CI-0016 nur Patientinnen und Patienten ohne dauerhafte ESA-Vortherapie eingeschlossen, nach einer Protolländerung war auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer dauerhaften ESA-Vortherapie erlaubt. Im Unterschied dazu untersuchte die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen) und ausschließlich mit dauerhafter ESA-Vortherapie.

² Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), Beschluss vom 23. Juni 2011

In der Studie CI-0016 wurden insgesamt 369 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Vadadustat (N = 181) oder Darbepoetin alfa (N = 188) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), New York Heart Association (NYHA)-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hämoglobin (Hb)-Wert zu Beginn der Studie (< 9,5 g/dl; ≥ 9,5 g/dl).

In der Studie CI-0017 wurden 3 554 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit Vadadustat (N = 1 777) und den Vergleichsarm mit Darbepoetin alfa (N = 1 777) randomisiert. Die Behandlung erfolgte ebenfalls stratifiziert nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hb-Wert zu Beginn der Studie, allerdings mit einem höheren Trennwert (< 10,0 g/dl; ≥ 10,0 g/dl) als in der Studie CI-0016.

Die primären Endpunkte der Studien CI-0016 und CI-0017 waren der Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis zum Zeitraum Woche 24–36“ und der Schadensendpunkt MACE mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Studien MT-6548-J03 und CI-0036

Die Studie MT-6548-J03 ist eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa, die in Japan durchgeführt wurde. Bei der Studie bestehen Unsicherheiten, inwieweit das Vorliegen eines Eisenmangels als Ursache der symptomatischen Anämie vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden kann. Zudem umfasst die Studie mit 323 Patientinnen und Patienten insgesamt weniger als 10 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017, sodass davon auszugehen ist, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studie CI-0036 ist eine offene 3-armige, 1:1:1-randomisierte Studie zum Vergleich von Vadadustat als einmal tägliche Gabe und Vadadustat als 3-mal wöchentliche Gabe mit Darbepoetin alfa. Bei der Studie bestehen Unsicherheiten bezüglich der zulassungskonformen maximalen Dosis von Vadadustat im Studienverlauf. Zudem umfasst die potentiell relevante Teilpopulation der Studie mit 165 Patientinnen und Patienten insgesamt nur ca. 4 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017, sodass davon auszugehen ist, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zur Transfusionsfreiheit zu Woche 52 vor. Diese Auswertungen berücksichtigen jedoch keine Erhebungen nach dem Therapieabbruch der Patientinnen und Patienten. Somit werden Patientinnen und Patienten, die nach ihrem Therapieabbruch eine Transfusion erhalten haben, trotzdem als transfusionsfrei gezählt, wobei ein Zusammenhang zwischen Abbruch

und späterer Transfusion jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer je Studienarm und es ist unklar, inwieweit unterschiedliche Beobachtungsdauern vorliegen. Diese Auswertungen werden daher als nicht geeignet bewertet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion ab Studienbeginn bis zum Studienende nach. In diesen Auswertungen werden auch Erythrozyten-Transfusionen berücksichtigt, die nach einem vorzeitigen Therapieabbruch erfolgten. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion vor. Die nachgereichten Daten zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion umfassen den gesamten Studienzeitraum. Somit wird in diesen Auswertungen für beide Behandlungsarme derselbe Beobachtungszeitraum betrachtet.

Wie zuvor schon ausgeführt, werden Erythrozyten-Transfusionen zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge einer chronischen Nierenerkrankung insbesondere aufgrund einer möglichen Alloimmunisierung und dadurch bedingter potentieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation nur nachrangig empfohlen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Kliniker ausgeführt, dass Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert haben. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der langfristigen Folgekomplikationen von Transfusionsgaben, wie der Bildung von Alloantikörpern und einer chronischen Eisenüberladung, stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen jedoch grundsätzlich ein zu berücksichtigendes Therapieziel dar. Daher werden die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit vorliegend ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

Es wurden in den Studien CI-0016 und CI-0017 keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Vorteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

Hierbei sei angemerkt, dass Unsicherheiten zur zulassungskonformen Dosierung von Darbepoetin alfa im Vergleichsarm bestehen, die auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben nicht ausgeräumt werden konnten.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Nachteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse

Für die Endpunkte MACE (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von

Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignisse (bestehend aus den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebertoxizität

Für den Endpunkt Lebertoxizität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im *Detail* zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die spezifischen UEs „Herzerkrankungen (SOC, SUE)“, „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)“, „Harnwegsinfektion (PT, SUE)“ und „Gemütszustand verändert (PT, SUE)“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen die offenen, randomisierten Studien CI-0016 und CI-0017 vor, in denen Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei dem Endpunkt SUE sowie im Detail bei mehreren spezifischen UE in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 statistisch signifikante Vorteile für Vadadustat. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich hingegen in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Nachteil für Vadadustat.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit ausschließlich bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da in dieser Endpunktkategorie sowohl positive als auch negative Effekte für den Wirkstoff Vadadustat auftreten, wird in der Gesamtabwägung kein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vafseo mit dem Wirkstoff Vadadustat. Vadadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs CI-0016 und CI-0017 vor, in denen Vadadustat mit Darbepoetin alfa verglichen wurde.

Beim Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Metaanalyse für den Endpunkt SUE sowie im Detail bei mehreren spezifischen UE statistisch signifikante Vorteile für Vadadustat, welchen ein

statistisch signifikanter Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UE gegenübersteht. In der Gesamtschau wird daher kein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten ergeben sich aus der Nichtberücksichtigung zusätzlicher EBM-Ziffern als Aufgreifkriterium für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten und aus zwischen den herangezogenen Publikationen abweichenden Betrachtungszeiträumen, in denen Patientinnen und Patienten eine ESA-Verordnung erhalten haben. Insgesamt liegen die Patientenzahlen trotz der Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vafseo (Wirkstoff: Vadadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vafseo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vadadustat sollte durch in der Anämiebehandlung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hämoglobin-Spiegel erzielt wird.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der

Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)³.

Die Dosierung erfolgt individuell, um einen Hämoglobinwert von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die Dosierungsangaben der Anfangs- sowie der Maximaldosierungen der Fachinformationen zugrunde gelegt. Für die Wirkstoffe Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Darbepoetin alfa ist den Fachinformationen keine maximale Dosierung als Berechnungsgrundlage zu entnehmen.

Aus der Substanzklasse der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe stehen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung folgende Wirkstoffe zur Wahl: Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta. Die Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe sind in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst. Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 - werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vadadustat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erythropoese-stimulierender Wirkstoff				
Epoetin alfa/ Epoetin zeta	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2	104,2
	kontinuierlich,	52,1	3	156,3

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	3 x innerhalb von 7 Tagen			
Epoetin beta	kontinuierlich, 1 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,3
Epoetin theta	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2	104,2
	kontinuierlich, 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,3
Darbepoetin alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Methoxy-PEG-Epoetin beta	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vadadustat	150 mg – 300 mg	150 mg – 600 mg	1 x 150 mg – 2 x 300 mg	365,0	365 x 150 mg – 730 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erythropoese-stimulierender Wirkstoff					
Epoetin alfa/ Epoetin zeta	25 I.E./kg KG = 1 942,5 I.E. -	1 942,5 I.E. -	1 x 2 000 I.E. -	104,2 -	104,2 x 2 000 I.E. -
	100 i.E./kg KG = 7770 I.E.	7 770 I.E.	1 x 8 000 I.E.	156,3	156,3 x 8 000 I.E.
Epoetin beta	20 I.E./kg KG = 1 554 I.E.	1 554 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E.
	720 I.E./kg KG = 55 944 I.E.	55 944 I.E.	2 x 30 000 I.E.	52,1	104,2 x 30 000 I.E.
Epoetin theta	20 I.E./kg KG = 1 554 I.E.	1 554 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E.
	350 I.E./kg KG = 27 195 I.E.	27 195 I.E.	1 x 30 000 I.E.	104,2	104,2 x 30 000 I.E.
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar				
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vadadustat 150 mg	98 FTA	852,97 €	2,00 €	46,60 €	804,37 €
Vadadustat 300 mg	98 FTA	1 689,55 €	2,00 €	93,20 €	1 594,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar				
Epoetin alfa 2 000 I.E. ⁴	6 IFE	96,81 €	2,00 €	6,76 €	88,05 €
Epoetin alfa 8 000 I.E. ⁴	6 FER	372,96 €	2,00 €	28,60 €	342,36 €
Epoetin beta 2 000 I.E. ⁴	6 ILO	96,81 €	2,00 €	0,00 €	94,81 €
Epoetin beta 30 000 I.E. ⁴	4 ILO	960,20 €	2,00 €	0,00 €	958,20 €
Epoetin theta 2 000 I.E. ⁴	6 FER	96,81 €	2,00 €	0,00 €	94,81 €
Epoetin theta 30 000 I.E. ⁴	4 FER	960,20 €	2,00 €	0,00 €	958,20 €
Epoetin zeta 2 000 I.E. ⁴	6 FER	96,81 €	2,00 €	6,76 €	88,05 €
Epoetin zeta 8 000 I.E. ⁴	6 FER	372,96 €	2,00 €	28,60 €	342,36 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

⁴ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene

der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im

zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Vadadustat (Vafseo); Vafseo 150/300/450 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vadadustat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Mai 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vadadustat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt.

Mit Schreiben vom 8. Oktober 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Oktober 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Oktober 2024 6. November 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vadadustat (Symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung)

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. November 2024 (BAnz AT 15.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vadadustat wie folgt ergänzt:**

Vadadustat

Beschluss vom: 22. November 2024

In Kraft getreten am: 22. November 2024

BAnz AT 28.01.2025 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. April 2024):

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-67) und dem Addendum (A24-106), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil bei dem Endpunkt SUE und im Detail bei spezifischen UE; Nachteil bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studien CI-0016 und CI-0017: offene RCTs; Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Mortalität

Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt mortalität					
CI-0016	179	n. e. 15 (8,4)	186	n. e. 20 (10,8)	0,78 [0,39; 1,56]; 0,512
CI-0017	1768	n. e. 276 (15,6)	1769	n. e. 290 (16,4)	0,96 [0,82; 1,14]; 0,581
gesamt					0,95 [0,81; 1,12]; 0,488 ^b

Morbidität

a) Endpunkt b) Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)					
CI-0016	179	k. A.	186	k. A.	0,97 [0,90; 1,05] ^d ; k. A.
CI-0017	1768	k. A.	1769	k. A.	0,98 [0,96; 1,01] ^d ; k. A.
gesamt	1947	1621 (83,3)	1955	1659 (84,9)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,190 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

c) Endpunkt d) Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
UEs (ergänzend dargestellt)					
CI-0016	179	150 (83,8)	186	159 (85,5)	-
CI-0017	1768	1562 (88,3)	1769	1580 (89,3)	-
SUEs					
CI-0016	179	89 (49,7)	186	105 (56,5)	0,87 [0,71; 1,05]; 0,151 ^e
CI-0017	1768	973 (55,0)	1769	1032 (58,3)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,029 ^e
gesamt					0,93 [0,89; 0,99]; 0,013 ^f
Abbruch wegen UEs					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	2 (1,1)	2,60 [0,50; 13,60]; 0,242 ^e
CI-0017	1768	91 (5,2)	1769	20 (1,1)	4,50 [2,79; 7,26]; < 0,001 ^e
gesamt					4,31 [2,72; 6,83]; < 0,001 ^f

MACE ^g					
CI-0016	179	16 (8,9)	186	14 (7,5)	1,19 [0,60; 2,36]; 0,712
CI-0017	1768	209 (11,8)	1769	228 (12,9)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,530
gesamt					0,93 [0,79; 1,11]; 0,421 ^h
kardiovaskuläre Mortalität ⁱ					
CI-0016	179	9 (5,0)	186	10 (5,4)	0,94 [0,39; 2,25]; 0,897
CI-0017	1768	141 (8,0)	1769	150 (8,5)	0,94 [0,75; 1,17]; 0,683
gesamt					0,94 [0,76; 1,16]; 0,572 ^h
nicht tödlicher Myokardinfarkt ⁱ					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	3 (1,6)	1,73 [0,42; 7,14]; 0,533
CI-0017	1768	77 (4,4)	1769	85 (4,8)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,533
gesamt					0,93 [0,70; 1,25]; 0,649 ^h
nicht tödlicher Schlaganfall ⁱ					
CI-0016	179	4 (2,2)	186	3 (1,6)	1,39 [0,31; 6,10]; 0,720
CI-0017	1768	28 (1,6)	1769	40 (2,3)	0,70 [0,43; 1,13]; 0,147
gesamt					0,75 [0,48; 1,18]; 0,208 ^h
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
CI-0016	179	11 (6,1)	186	7 (3,8)	1,63 [0,65; 4,12]; 0,310
CI-0017	1768	73 (4,1)	1769	82 (4,6)	0,89 [0,65; 1,21]; 0,533
gesamt					0,95 [0,71; 1,27]; 0,720 ^h
thromboembolische Ereignisse ^j					
CI-0016	179	7 (3,9)	186	13 (7,0)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,247
CI-0017	1768	162 (9,2)	1769	135 (7,6)	1,20 [0,96; 1,49]; 0,103

gesamt					1,15 [0,93; 1,42]; 0,209 ^h
arterielle Thrombose					
CI-0016	179	0 (0)	186	0 (0)	–
CI-0017	1768	7 (0,4)	1769	4 (0,2)	1,75 [0,51; 5,97]; 0,530
tiefe Venenthrombose					
CI-0016	179	0 (0)	186	3 (1,6)	0,15 [0,01; 2,85]; 0,097
CI-0017	1768	15 (0,8)	1769	17 (1,0)	0,88 [0,44; 1,76]; 0,794
gesamt					0,76 [0,39; 1,47]; 0,412 ^h
Lungenembolie					
CI-0016	179	0 (0)	186	1 (0,5)	0,35 [0,01; 8,45]; 0,515
CI-0017	1768	5 (0,3)	1769	8 (0,5)	0,63 [0,20; 1,91]; 0,530
gesamt					0,58 [0,20; 1,66]; 0,312 ^f
Gefäßzugangsthrombose					
CI-0016	179	7 (3,9)	186	9 (4,8)	0,81 [0,31; 2,12]; 0,712
CI-0017	1768	139 (7,9)	1769	111 (6,3)	1,25 [0,98; 1,59]; 0,071
gesamt					1,22 [0,97; 1,54]; 0,094 ^f
Lebertoxizität (SMQ, SUE) ^k					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	6 (3,2)	0,94 [0,27; 3,30]; 0,926 ^e
CI-0017	1768	45 (2,5)	1769	46 (2,6)	0,98 [0,65; 1,46]; 0,906 ^e
gesamt					0,97 [0,66; 1,43]; 0,888 ^f
Herzerkrankungen (SOC, SUE)					
CI-0016	179	23 (12,8)	186	25 (13,4)	0,96 [0,56; 1,62]; 0,878 ^l
CI-0017	1768	296 (16,7)	1769	353 (20,0)	0,84 [0,73; 0,96]; 0,015 ^l

gesamt					0,85 [0,74; 0,97]; 0,015 ^f
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)					
CI-0016	179	2 (1,1)	186	4 (2,2)	0,52 [0,10; 2,80]; 0,533
CI-0017	1768	38 (2,1)	1769	58 (3,3)	0,66 [0,44; 0,98]; 0,049 ^l
gesamt					0,65 [0,44; 0,96]; 0,030 ^f
Harnwegsinfektion (PT, SUE)					
CI-0016	179	2 (1,1)	186	1 (0,5)	2,08 [0,19; 22,72]; 0,600
CI-0017	1768	15 (0,8)	1769	32 (1,8)	0,47 [0,25; 0,86]; 0,018 ^l
gesamt					0,51 [0,28; 0,93]; 0,027 ^f
Gemütszustand verändert (PT, SUE)					
CI-0016	179	0 (0)	186	2 (1,1)	0,21 [0,01; 4,30]; 0,225
CI-0017	1768	11 (0,6)	1769	23 (1,3)	0,48 [0,23; 0,98]; 0,056 ^l
gesamt					0,46 [0,23; 0,92]; 0,028 ^f
a. HR und 95 %-KI aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Die Analysen sind jeweils stratifiziert nach geographischer Region (USA / EU / Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I / II oder III), Hb-Wert zu Baseline, Geschlecht (männlich / weiblich), Alter (> 65 / ≤ 65 Jahre), Abstammung (weiß / andere), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja / nein) und Vorliegen von Diabetes mellitus (ja / nein) b. IPD-Metaanalyse: HR und 95 %-KI aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: wie für die Einzelstudien, zusätzlich stratifiziert nach Studie c. Sofern nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. d. Effektberechnung über Vierfeldertafel, KI über Normalverteilungsannahme e. RR: stratifiziert nach geographischer Region (USA / EU / Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I / II oder III), Hb-Wert zu Baseline (< 9,5 / ≥ 9,5 g/dl in der Studie CI-0016 bzw. < 10,0 / ≥ 10,0 g/dl in der Studie CI-0017), KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test f. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation g. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee h. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel) i. Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war. j. bestehend aus den Komponenten: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrombose, nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee					

- k. operationalisiert als Comprehensive SMQ broad
- l. RR: unstratifiziert, KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Fisher-Test

Verwendete Abkürzungen:

EU: europäische Union; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NYHA: New York Heart Association; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

ca. 60 800 – 71 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vafseo (Wirkstoff: Vadadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vafseo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vadadustat sollte durch in der Anämiebehandlung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hämoglobin-Spiegel erzielt wird.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vadadustat	2 995,87 € - 11 876,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar
Epoetin alfa	1 529,14 € - 8 918,48 €
Epoetin beta	2 469,80 € - 24 961,11 €
Epoetin theta	2 469,80 € - 24 961,11 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Epoetin zeta	1 529,14 € - 8 918,48 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.01.2025 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Vadadustat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Oktober 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vadadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)) - Gemeinsa



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vadadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vadadustat
- **Handelsname:** Vafseo
- **Therapeutisches Gebiet:** Anämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2024
- **Beschlussfassung:** Ende November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1073)

Modul 1

(PDF 507,47 kB)

Modul 2

(PDF 434,51 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 49,53 MB)

Anhang 4-G Teil 1 zu Modul 4

(PDF 28,91 MB)

Anhang 4-G Teil 2 zu Modul 4

(PDF 475,38 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1091/>

02.09.2024 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vadadustat (Vafseo)

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit symptomatischer Anämie im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und mit chronischer Erhaltungsdialyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta

Stand der Information: März 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,24 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,26 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2024
 - Mündliche Anhörung: 07.10.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.09.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vadadustat - 2024-06-01-D-1073*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.10.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vadadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)) - Gemeinsa

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Oktober 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vadadustat

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	23.09.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.09.2024
Dr. med. Thomas Weinreich, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen	22.09.2024
Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium für Heimdialyse Erfurt	22.09.2024
Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin. Charité – Universitätsmedizin Berlin	23.09.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.09.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2024
Amgen GmbH	23.09.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Dr. Ammer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Hr. Dr. Hellmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Barton	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. med. Thomas Weinreich, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen						
Hr. Dr. Weinreich	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium für Heimdialyse Erfurt						
Hr. Prof. Dr. Rosenberger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Zieschang	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Fr. Authmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Siegmeier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Vadadustat (Vafseo®) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten. Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1073 IQWiG-Bericht – Nr. 1847, Dossierbewertung, A24-67, Version 1.0, 29.08.2024
Stellungnahme von	MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Die vorliegende Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Vadadustat (Vafseo®) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1]. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (im Folgenden MEDICE) hat am 01.06.2024 für den genannten Wirkstoff ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Die Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 02.09.2024 veröffentlicht [2].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Therapeutischer Stellenwert von Vadadustat <u>Krankheitsbild:</u> Die Grunderkrankung chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease CKD) definiert sich durch einen in der Regel progressiven und irreversiblen Verlust der Nierenfunktion [3, 4]. Mit fortschreitendem Nierenfunktionsverlust können verschiedene Symptome auftreten, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Häufige Symptome der CKD umfassen unter anderem Fatigue, Müdigkeit und Schwäche, die auf den Energiemangel durch die gestörte Ausscheidung von Stoffwechselprodukten zurückzuführen sind [5]. Im Endstadium der CKD ist die Nierenfunktion derart stark eingeschränkt, dass ein Nierenersatzverfahren – hierzu zählen die Hämodialyse, die	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Peritonealdialyse sowie eine Nierentransplantation – notwendig ist [3, 4]. Mit zunehmender Krankheitsschwere weisen Patienten mit CKD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung spezifischer CKD-assoziiierter Zweiterkrankungen auf. So steigt mit zunehmendem Schweregrad der CKD auch die Prävalenz und Schwere der renalen Anämie an, wobei die Prävalenz im Endstadium der CKD bei etwa 75 % liegt [6]. Bei einer Anämie liegt eine verringerte Qualität oder Quantität der Erythrozyten vor, wodurch die Sauerstofftransportkapazität im Blut nicht ausreicht, um die physiologischen Anforderungen zu erfüllen. Neben weiteren Faktoren sind die häufigsten Ursachen der renalen Anämie einerseits eine unzureichende Stimulation der Erythropoese infolge eines Mangels an Erythropoetin (EPO) und andererseits eine verringerte Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese [5, 7]. Eine renale Anämie kann sich durch eine Vielzahl von belastenden Symptomen, wie beispielsweise Schwindel, Schwäche, Konzentrationsschwierigkeiten, Kurzatmigkeit und Tachykardie, manifestieren [8, 9]. Dabei ist sie mit kardiovaskulären Komorbiditäten, einer verminderten Lebensqualität und höheren Mortalität assoziiert und somit als schwerwiegende Komplikation der CKD einzustufen [10-13]. <u>Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber dem Therapiestandard ESA:</u> Den Standard zur Behandlung der renalen Anämie stellen die intravenös oder subkutan verabreichten Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) dar [10, 14]. Dabei wird dem Organismus exogenes EPO zugeführt und somit der Mangel an endogenem EPO ausgeglichen. Neben der verminderten Synthese von EPO ist bei Patienten mit CKD jedoch häufig ebenfalls ein funktioneller Eisenmangel zu beobachten	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[15]. Dabei liegt zwar genügend Speichereisen im Körper vor, jedoch steht nicht genügend zirkulierendes Eisen für die Erythropoese zur Verfügung. Ein funktioneller Eisenmangel kann weder durch die Gabe von ESA noch durch eine zusätzliche Eisensubstitution ausgeglichen werden. Infolgedessen stellt ein funktioneller Eisenmangel die Hauptursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die ESA-Therapie (Hyporesponsivität) dar [16]. Wirksamkeit: Der Hypoxie-induzierter Faktor Prolyl-Hydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) Vadadustat steigert hingegen sowohl die Synthese des endogenen EPO und wirkt gleichzeitig dem funktionellen Eisenmangel entgegen, da der Wirkstoff bereits an einem früheren Zeitpunkt in die Erythropoese eingreift [17]. Vadadustat inhibiert die Prolyl-Hydroxylase, was in einer Stabilisierung des Transkriptionsfaktors HIF und somit einer verstärkten Expression von Genen resultiert, welche neben einer erhöhten endogenen EPO-Synthese auch eine erhöhte Eisenverfügbarkeit vermitteln [18]. Im Rahmen der beiden klinischen Phase III INNO₂VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 an ca. 4000 CKD-Patientinnen und Patienten konnte gemäß üblichem Zulassungs-Design (non-inferiority to standard) eine vergleichbare Wirksamkeit von Vadadustat und dem ESA Darbepoetin alfa nachgewiesen werden. Diese zeigt sich zum einen in der von der European Medicines Agency (EMA) bestätigten Nichtunterlegenheit von Vadadustat hinsichtlich der Hämoglobin-(Hb-)Wert-Korrektur, welche das primäre Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet renale Anämie darstellt [19]. Des Weiteren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der langfristigen Freiheit von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erythrozytentransfusionen, die vom G-BA als patientenrelevant eingestuft wurde [20]. Patienten mit Entzündung könnten von der Behandlung mit Vadadustat aufgrund des Wirkmechanismus über HIF-Aktivierung profitieren [21]. Exemplarisch, in der PROTECT-Studie hatte eine CKD-Patientin Osteomyelitis im Bein, amputationspflichtig, aber unter Vadadustat heilte die Osteomyelitis binnen 2 Monaten ab. Eine Subgruppen-Analyse von Patienten mit Entzündung (CRP > 0,6 mg/dL) ergab in der PROTECT-Studie bzgl. MACE aber keinen signifikanten Unterschied (CRP > 0,6 mg/dL: HR [95%-KI]: 1,10 [0,858; 1,422] (n=938) im Vergleich zu CRP < 0,6 mg/dL: HR [95%-KI]: 1,21 [1,010; 1,455] (n=2490), ebenso in den INNO₂VATE-Studien (CRP < 0,6 mg/dL: HR [95%-KI]: 0,94 [0,763; 1,154] (n=2422); CRP > 0,6 mg/dL: HR [95%-KI]: 1,02 [0,827; 1,253] (n=1423). Sicherheit: Die Behandlung mit dem Therapiestandard ESA ist zudem mit potenziellen kardiovaskulären Sicherheitsrisiken verbunden. So werden unter ESA häufig überschießende EPO-Konzentrationen erreicht, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [15, 22]. Im Gegensatz dazu wird durch eine Behandlung mit Vadadustat aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus die endogene EPO-Synthese gefördert. Somit werden physiologisch angemessene EPO-Konzentrationen im Blutkreislauf erreicht und folglich überschießende Hb-Konzentrationen verhindert. Die Ergebnisse der INNO₂VATE-Studien belegen deutliche Vorteile für Vadadustat gegenüber ESA im Bereich der Sicherheit. Es zeigt sich ein	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikanter Vorteil bei der Gesamtrate der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), welche einen Endpunkt von höchster Patientenrelevanz darstellt. Darüber hinaus bestehen signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ im Rahmen der SUE sowie in den beiden UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“. Diese deuten gemeinsam auf eine langfristige Verringerung der kardiovaskulären Risiken unter Vadadustat im Vergleich zum Therapiestandard ESA hin. Basierend auf dem geringen Verzerrungspotenzial aller genannten Sicherheitsendpunkte ist von einer hohen Aussagesicherheit auszugehen. Zwar zeigt sich im Rahmen der INNO₂VATE-Studien ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin in Bezug auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, jedoch wird der Endpunkt vom IQWiG aufgrund des geringen Anteils an SUE den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zugeordnet [2]. Des Weiteren ist die Ergebnissicherheit des Endpunktes aufgrund des sehr hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nur gering. Das hohe Verzerrungspotenzial ergibt sich, auch nach Einschätzung des IQWiG, aus einer subjektiven Einschätzung basierend auf dem offenen Studiendesign [2]. Darüber hinaus wird das Verzerrungspotenzial weiterhin durch den Umstand erhöht, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt. Somit war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits mit der Darbepoetin-Behandlung vertraut und tolerierte diese, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war.	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher ist insgesamt betrachtet von einem deutlichen Überwiegen der positiven Effekte im Bereich der Sicherheit auszugehen. Folglich wird in der Nutzenkategorie Sicherheit ein geringer Zusatznutzen abgeleitet. Neben den INNO₂VATE-Studien sind als Evidenz für das Sicherheitsprofil Daten der post authorization efficacy & safety study und den dokumentierten Pharmakovigilanz-Daten über 50.000 Patientenjahre Vadadustat in Japan zu nennen, die auf dem kommenden Kongress der American Society of Nephrology (24-27 Okt. 2024) vorgestellt werden [23]. Anwendung, Handling Die Therapie mit Vadadustat bietet zudem eine Verbesserung der Anwenderfreundlichkeit. Bei einer ESA-Therapie besteht die Notwendigkeit einer intravenösen bzw. subkutanen Verabreichung. Im Gegensatz dazu stellt die orale Einnahme von Vadadustat eine einfache, schmerzfreie und anwenderfreundliche Therapieoption dar. Die Substitution von ESA erfordert die Applikation (intravenös oder subkutan) durch medizinisches Fachpersonal, im Gegensatz dazu ist die orale Gabe durch weniger qualifiziertes Personal oder den Patienten selbst abbildbar. Insbesondere in der Heimdialyse scheint damit die orale Gabe ein wesentlicher Vorteil und aufgrund des Fachkräftemangels an qualifiziertem Personal wäre die Heimdialyse ein wichtiger Beitrag zur Entlastung der knappen Ressourcen, denn eine Dialyseschwester kann ca. 20 Patienten an der Heimdialyse führen, aber nur ca. 5 Patienten an der Hämodialyse [24, 25]. Darüber hinaus bietet Vadadustat im Vergleich zu einer ESA-Therapie aufgrund der geringeren Anzahl an Titrationsschritten sowie einer	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geringeren Schwankungsbreite eine einfachere Dosiseinstellung und Dauertherapie der Anämie. Folglich verfügt Vadadustat in der Gesamtschau über einen geringen Zusatznutzen gegenüber ESA. <u>Abgrenzung von Vadadustat gegenüber dem HIF-PHI Roxadustat:</u> Neben Vadadustat steht seit August 2021 Roxadustat als erster Vertreter der HIF-PHI zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung. Aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsprobleme soll eine Umstellung auf Roxadustat gemäß Fachinformation bei „Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ in Betracht gezogen werden [26]. Da die große Mehrheit der Patienten mit dialysepflichtiger CKD eine ESA-Therapie erhalten, ist Roxadustat somit für einen Großteil der Patienten ungeeignet. Im Gegensatz dazu kann Vadadustat auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits eine ESA-Therapie erhalten. Somit stellt Vadadustat eine wichtige, innovative Therapieoption für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.10, I.39 f., I.42	Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE <u>Bewertung des IQWiG:</u> Das IQWiG schätzt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als hoch ein und nennt dafür folgende zwei Gründe: 1. Zum einen sei in beiden vorgelegten Studien eine eigene subjektive Endpunktdefinition verwendet worden. So sei in der Operationalisierung des Endpunktes neben den qualifizierten Ergebnissen der standardisierten Definition der <i>International Conference on Harmonisation</i> (ICH) auch eine subjektive Komponente enthalten gewesen. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein unerwünschtes Ereignis (UE) oder ein SUE handelte, sollte das Ereignis als SUE eingestuft werden. Des Weiteren sei in der Studie vorgegeben, dass als schwerwiegend auch jedes andere Ereignis galt, das die Prüfarztin oder der Prüfarzt oder der Sponsor als schwerwiegend einstufte. Dies erlaube eine subjektive Einschätzung eines UE als SUE. In der Angabe des Grundes für die Klassifikation eines UEs als SUE sollte im CRF die Spezifikation „Other“ markiert werden, die diese	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	subjektive Komponente umfasste. Um wie viele Ereignisse es sich hierbei handelte sei aus dem Dossier nicht ersichtlich. 2. Zum anderen ergebe sich eine weitere Unsicherheit hinsichtlich der Erhebung von UEs aus den Vorgaben im Protokoll zur Nachbeobachtung der Endpunkte nach Abbruch der Behandlung. Nach Angaben des IQWiG sei die gleichförmige und vollständige Erhebung von UEs in beiden Armen nicht sicher gewährleistet gewesen, da mit Protokolländerungen im September 2018 die Visitenfrequenz und Befunderhebung nach vorzeitigem Behandlungsende der Absprache zwischen der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt und der Patientin bzw. dem Patienten überlassen wurde. <u>Stellungnahme MEDICE:</u> Nach Einschätzung von MEDICE liegt für den Endpunkt SUE ein geringes Verzerrungspotenzial vor. Somit widerspricht MEDICE der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich eines hohen Verzerrungspotenzials im Endpunkt SUE und begründet dies wie folgt:	

<i>Zu Punkt 1:</i> Die Operationalisierung des Endpunktes SUE in den beiden INNO₂VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 erfolgte im Wesentlichen entsprechend der standardisierten Definition der ICH [27]. Im Detail werden dabei UE als SUE klassifiziert, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: • Das UE resultierte im Tod des Patienten. • Das UE wurde als lebensbedrohlich eingestuft. • Das UE führte zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. • Das UE führte zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung, definiert als eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen. • Das UE führte zu einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler. Darüber hinaus sollten gemäß der Leitlinie des ICH ebenfalls Ereignisse als SUE betrachtet werden, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen, die aber den Patienten gefährden können oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machen, um eines der in dieser Definition aufgeführten Kriterien zu verhindern. Diese Ereignisse wurden gemäß den Anforderungen der ICH im Rahmen der INNO₂VATE-Studien als „andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ erfasst. Als SUE der Kategorie „andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ wurden zudem neu diagnostizierte maligne Erkrankungen oder ein Wiederauftreten von malignen Erkrankungen erfasst, wenn keine anderen Schweregradkriterien erfüllt waren. Zudem führte der Sponsor eine Liste mit ausgewiesenen medizinischen Ereignissen, welche immer als SUE in der genannten Kategorie zu klassifizieren waren. Da es sich hierbei um prädefinierte Ereignisse handelte, ist	
--	--

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht davon auszugehen, dass die Einordnung von SUE durch das offene Studiendesign und somit das Wissen des Endpunkt-Erhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst wurde. Weiterhin galt im Rahmen der INNO₂VATE-Studien auch jedes andere Ereignis als schwerwiegend, das der Prüfarzt oder Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, war das Ereignis als SUE einzustufen. In diesem Zusammenhang sollte eine möglichst konservative Betrachtung der auftretenden unerwünschten Ereignisse erreicht werden. Sollte jedoch die Einordnung eines UE als SUE tatsächlich durch das Wissen des Endpunkt-Erhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst worden sein, so ist davon auszugehen, dass dies zum Nachteil der Prüfintervention geschehen wäre. Diese Annahme wird durch den höheren Anteil an als „andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ klassifizierte SUE im Vadadustat-Arm (6,6 %) im Vergleich zum Darbepoetin-Arm (4,0 %) bekräftigt. Um den Einfluss einer möglichen subjektiven Komponente innerhalb der im Dossier dargestellten Gesamtrate der SUE auszuschließen, wurden Analysen der Gesamtraten der SUE durchgeführt, welche SUE ausschließen, die der Kategorie „andere medizinisch bedeutsamen Ereignisse“ zugeordnet worden sind.	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die entsprechenden Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden INNO₂VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 bestätigen den im Dossier dargestellten signifikanten Vorteil für Vadadustat in Bezug auf die Gesamtrate der SUE. Bei der Betrachtung der Gesamtrate der SUE unter Ausschluss der als „andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ gekennzeichneten Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat mit $p = 0,0097$ und RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98] (Tabelle 1). Tabelle 1: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die Gesamtrate der SUE unter Ausschluss der als	

„andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ gekennzeichneten Ereignisse

Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	1013 (52,0)	0,93 [0,88; 0,98]	0,84 [0,73; 0,95]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0079
Darbepoetin	1955	1092 (55,9)				
Post-hoc-Analyse basierend auf der Safety-Population: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Dabei ist die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht, da sich, wie in Abbildung 1 dargestellt, anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ($I^2 = 0 \%$, $\tau^2 = 0 \%$, $p > 0,05$).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	
	Studie </	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 1: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die Gesamtrate der SUE unter Ausschluss der als „andere medizinisch bedeutsame Ereignisse“ gekennzeichneten Ereignisse KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko <i>Zu Punkt 2:</i> Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG, ist MEDICE nicht der Ansicht, dass sich aus der möglichen individuellen Visitenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum von Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, Unsicherheiten in Bezug auf die Erhebung von SUE ergeben. Da es sich hierbei per Definition um schwerwiegende Ereignisse handelt, erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass die betroffenen Patientinnen bzw. Patienten diese nicht ihrer Prüferin bzw. ihrem Prüfer melden. Unabhängig von der Visitenfrequenz war zudem eine End of Study (EOS)-Visite weiterhin für alle Patientinnen und Patienten fest vorgesehen. Folglich ist davon auszugehen, dass die Meldung aller aufgetretenen SUE spätestens zum Zeitpunkt der EOS-Visite jedes Patienten bzw. jedes Patienten erfolgte. <i>Fazit:</i>	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für die Gesamtrate der SUE als gering einzustufen. Dieser Umstand ist bei der Abwägung der positiven und negativen Effekte im Bereich Sicherheit zu berücksichtigen.	
S. I.11 ff.	Berücksichtigung der unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse Hyperkaliämie und Verschlechterung der Hypertonie <u>Bewertung des IQWiG:</u> In der Nutzenbewertung des IQWiG erfolgt keine Erwähnung der Ergebnisse der in den INNO₂VATE-Studien präspezifizierten UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“. <u>Stellungnahme MEDICE:</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die beiden genannten UE von besonderem Interesse sind im vorliegenden Anwendungsgebiet von hoher klinischer Relevanz und sollten somit berücksichtigt werden. Diese wird im Folgenden näher erläutert: <i>Hyperkaliämie:</i> Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, bei der ein erhöhter Kaliumspiegel im Blut vorliegt und welche aufgrund der verminderten renalen Kaliumausscheidung eine häufige Komplikation der CKD darstellt [28, 29]. Das Vorliegen einer Hyperkaliämie geht mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einher. So wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie in Japan, welche knapp 170.000 CKD-Patienten umfasste, gezeigt, dass hyperkaliämische Patienten unter anderem ein erhöhtes Risiko für Tod, Hospitalisierungen wegen kardialer Ereignisse und Herzinsuffizienz aufweisen [30]. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse einer in Deutschland durchgeführten Kohortenstudie mit über 55.000 CKD-Patienten bestätigt. Hier wurde ebenfalls eine erhöhte Mortalitätsrate sowie vermehrte schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei hyperkaliämischen Patienten nachgewiesen [31].	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hyperkaliämie stellt zudem eine häufige und ernsthafte Nebenwirkung der ESA-Behandlung bei Dialysepatienten dar und erhöht damit das kardiovaskuläre Risiko. Infolgedessen ist bei Patienten mit CKD der Kaliumwert zu überwachen, sodass bei erhöhtem oder ansteigendem Wert entsprechend reagiert werden kann. Dabei sollte zusätzlich zu einer geeigneten Behandlung der Hyperkaliämie erwogen werden, die ESA-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen [32, 33]. <i>Verschlechterung der Hypertonie:</i> Das Vorliegen einer Hypertonie ist bei Patienten mit DD-CKD mit etwa 90 % hoch prävalent und stellt dabei den stärksten Treiber der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe dar [34]. Mit einer Verschlechterung der Hypertonie steigt auch das kardiovaskuläre Risiko sowie das Mortalitätsrisiko. Zu den möglichen Folgeerkrankungen bzw. -ereignissen einer Hypertonie zählen beispielsweise eine Herzinsuffizienz, eine Herzmuskelhypertrophie, ein Herzinfarkt sowie ein Schlaganfall [35, 36]. Zudem ist die Hypertonie eine häufige Nebenwirkung aller in Deutschland zugelassenen ESA [32, 33, 37-40]. Dabei stellt ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg bzw. die Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie sogar die häufigste Nebenwirkung der meisten ESA dar [32, 33, 39, 40]. Da das Vorliegen bzw. die	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung einer Hypertonie entscheidend zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos beiträgt, sollte die ESA-Behandlung im Fall einer unkontrollierten Hypertonie beendet werden. <i>Fazit:</i> Insgesamt betrachtet ist die Verhinderung des Auftretens einer Hyperkaliämie sowie einer Verschlechterung der Hypertonie im vorliegenden Anwendungsgebiet von hoher klinischer Relevanz und sollte somit im Rahmen der Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens von Vadadustat berücksichtigt werden.	
S. I.38 f.	Anerkennung des Morbiditätsendpunktes zur Transfusionsfreiheit <u>Bewertung des IQWiG:</u> Das IQWiG zieht die im Dossier dargestellte Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion nicht für die Nutzenbewertung heran. In diesem Zusammenhang kritisiert das IQWiG eine fehlende Berücksichtigung von Erythrozytentransfusionen, welche nach vorzeitigem Therapieabbruch erfolgt sind. Zudem präferiere das IQWiG eine Auswertung der Daten bis zum Studienende anstelle der präspezifizierten Auswertung bis Woche 52. Schließlich merkt das IQWiG an, dass die kürzere Beobachtungsdauer des	<i>Transfusionsfreiheit</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zur Transfusionsfreiheit zu Woche 52 vor. Diese Auswertungen berücksichtigen jedoch keine Erhebungen nach dem Therapieabbruch der Patientinnen und Patienten. Somit werden Patientinnen und Patienten, die nach ihrem Therapieabbruch eine Transfusion erhalten haben, trotzdem als transfusionsfrei gezählt, wobei ein Zusammenhang zwischen Abbruch und späterer Transfusion jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer je Studienarm und es ist unklar, inwieweit unterschiedliche Beobachtungsdauern vorliegen. Diese Auswertungen werden daher als nicht geeignet bewertet. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Anteil an

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktes im Vadadustat- verglichen zum Darbepoetin-Arm zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Somit seien Nachteile im Vadadustat-Arm nicht auszuschließen. <u>Stellungnahme MEDICE:</u> Nach Ansicht von MEDICE sind die Ergebnisse der beiden INNO₂VATE-Studien zur langfristigen Transfusionsfreiheit patientenrelevant und im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Erythrozytentransfusionen sollen im vorliegenden Anwendungsgebiet so weit wie möglich vermieden werden, um die mit einer Transfusion einhergehenden Risiken wie Transfusionsreaktionen und transfusionsassoziierte Infektionen zu reduzieren. Außerdem sollen bei Patienten, die für eine Organtransplantation in Frage kommen, Erythrozytentransfusionen möglichst vermieden werden, um das Risiko einer Allosensibilisierung zu minimieren [14]. Die Patientenrelevanz der langfristigen Vermeidung von Erythrozytentransfusionen wurde im Rahmen der G-BA Beratung (Beratungsanforderung 2018-B-239) bestätigt [20]. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne	Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion ab Studienbeginn bis zum Studienende nach. In diesen Auswertungen werden auch Erythrozyten-Transfusionen berücksichtigt, die nach einem vorzeitigen Therapieabbruch erfolgten. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion vor. Die nachgereichten Daten zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion umfassen den gesamten Studienzeitraum. Somit wird in diesen Auswertungen für beide Behandlungsarme derselbe Beobachtungszeitraum betrachtet. Wie zuvor schon ausgeführt, werden Erythrozyten-Transfusionen zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge einer chronischen Nierenerkrankung insbesondere aufgrund einer möglichen Alloimmunisierung und dadurch bedingter potentieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation nur nachrangig empfohlen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Kliniker ausgeführt, dass Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert haben. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der langfristigen Folgekomplikationen von Transfusionsgaben, wie der Bildung von Alloantikörpern und einer

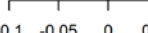
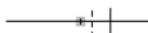
Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erythrozytentransfusion zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Um die vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten in Bezug auf den Erhebungszeitraum sowie die fehlende Berücksichtigung von Erythrozytentransfusionen nach vorzeitigem Therapieabbruch aufzuklären, wurden ergänzende Analysen durchgeführt. Diese beschreiben den Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion ab Baseline bis zum Studienende, wobei ebenfalls Erythrozytentransfusionen berücksichtigt wurden, welche nach vorzeitigem Therapieabbruch erfolgten. Die Ergebnisse dieser ergänzenden Responderanalysen bestätigen die im Dossier dargestellten Ergebnisse. Erneut zeigen sich sowohl in den Einzelstudien als auch in der in Tabelle 2 dargestellten Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Vadadustat und Darbepoetin (RR [95%-KI]: 0,98 [0,96; 1,01], p = 0,1900). Tabelle 2: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Studienende keine Erythrozytentransfusion erhalten haben, unabhängig vom Behandlungszustand	chronischen Eisenüberladung, stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen jedoch grundsätzlich ein zu berücksichtigendes Therapieziel dar. Daher werden die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit vorliegend ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<table><tr><th>Behandlung</th><th>N</th><th>n (%)</th><th>RR [95%-KI]</th><th>OR [95%-KI]</th><th>RD [95%-KI]</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td>Vadadustat</td><td>1947</td><td>1621 (83,3)</td><td rowspan="2">0,98 [0,96; 1,01]</td><td rowspan="2">0,89 [0,75; 1,06]</td><td rowspan="2">-0,02 [-0,04; 0,01]</td><td rowspan="2">0,1900</td></tr><tr><td>Darbepoetin</td><td>1955</td><td>1659 (84,9)</td></tr></table> <i>Post-hoc-Analyse der ITT-Population*: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i> * Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben. ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall Dabei ist die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht, da sich, wie in Abbildung 2 dargestellt, anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ($I^2 = 0 \%$, $\tau^2 = 0 \%$, $p > 0,05$).	Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert	Vadadustat	1947	1621 (83,3)	0,98 [0,96; 1,01]	0,89 [0,75; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1900	Darbepoetin	1955	1659 (84,9)	
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert													
Vadadustat	1947	1621 (83,3)	0,98 [0,96; 1,01]	0,89 [0,75; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1900													
Darbepoetin	1955	1659 (84,9)																	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie Risikodifferenz RD 95%-KI Gewichtung CI0016  -0,038 [-0,104; 0,029] 11,7% CI0017  -0,014 [-0,038; 0,011] 88,3% Gepoolter Effektschätzer Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0,5113$ Test auf Gesamteffekt: $p = 0,1588$  -0,016 [-0,039; 0,006] 100,0% -0,1 -0,05 0 0,05 0,1 Vorteil Darbepoetin Vorteil Vadadustat Studie Risk Ratio RR 95%-KI Gewichtung CI0016  0,971 [0,902; 1,045] 13,4% CI0017  0,984 [0,956; 1,013] 86,6% Gepoolter Effektschätzer Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0,7448$ Test auf Gesamteffekt: $p = 0,1900$  0,982 [0,956; 1,009] 100,0% 1 Vorteil Darbepoetin Vorteil Vadadustat Studie Odds Ratio OR 95%-KI Gewichtung CI0016  0,767 [0,395; 1,490] 6,8% CI0017  0,904 [0,755; 1,082] 93,2% Gepoolter Effektschätzer Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0,6398$ Test auf Gesamteffekt: $p = 0,2051$  0,894 [0,752; 1,063] 100,0% 0,5 1 2 Vorteil Darbepoetin Vorteil Vadadustat	

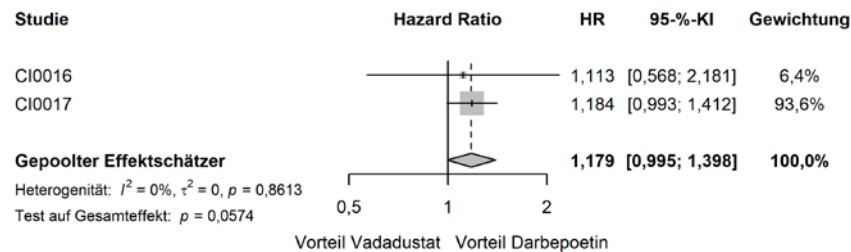
Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 2: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Studienende keine Erythrozytentransfusion erhalten haben, unabhängig vom Behandlungszustand KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Um einer möglichen Verzerrung durch die kürzere Beobachtungsdauer im Vadadustat-Arm Rechnung zu tragen, wurden zudem Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion durchgeführt (Tabelle 3). Diese zeigen ebenfalls sowohl in den Einzelstudien als auch in der in Tabelle 3 abgebildeten Meta-Analyse keine signifikanten Behandlungsunterschiede mit $p = 0,0574$ und HR [95%-KI]: 1,18 [0,99; 1,40].	

Tabelle 3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion

Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	269 (13,8)	1678 (86,2)	1,18 [0,99; 1,40]	0,0574
Darbepoetin	1955	268 (13,7)	1687 (86,3)		
Post-hoc-Analyse der Safety-Population: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.					

Dabei ist die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht, da sich, wie in Abbildung 3 dargestellt, anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0\%$, $p > 0,05$).

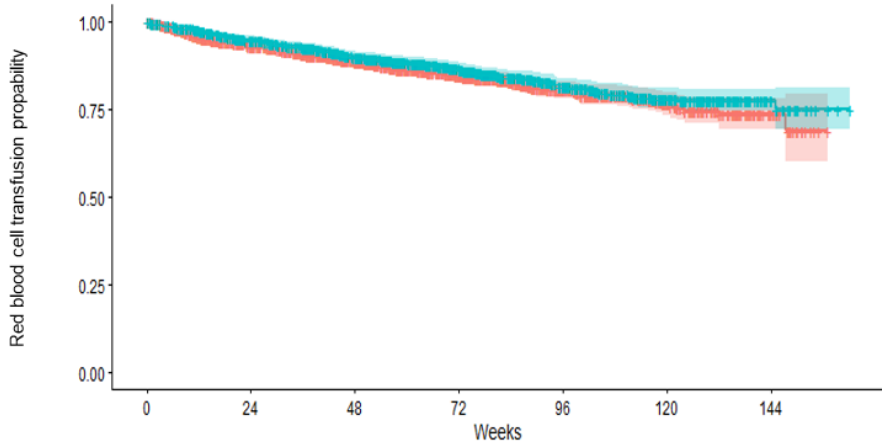


Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall Schließlich lassen sich aus den Kaplan-Meier-Kurven der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 (Abbildung 4) ebenfalls keine klaren Behandlungsunterschiede ableiten.	

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CI-0016 Treatment Vadadustat Darbepoetin Red blood cell transfusion probability Weeks 024487296120144168 Number at risk Treatment Vadadustat Darbepoetin Weeks 024487296120144168 179149834823930 1861629362231842	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	CI-0017 Treatment ■ Vadadustat ■ Darbepoetin  Red blood cell transfusion probability Weeks Number at risk <table><tr><td>Treatment</td><td></td><td>0</td><td>24</td><td>48</td><td>72</td><td>96</td><td>120</td><td>144</td></tr><tr><td>Vadadustat</td><td>1768</td><td>1379</td><td>1031</td><td>658</td><td>324</td><td>141</td><td>22</td><td></td></tr><tr><td>Darbepoetin</td><td>1769</td><td>1529</td><td>1229</td><td>861</td><td>423</td><td>190</td><td>31</td><td></td></tr></table> Weeks Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion in der Studie CI-0016 und CI-0017	Treatment		0	24	48	72	96	120	144	Vadadustat	1768	1379	1031	658	324	141	22		Darbepoetin	1769	1529	1229	861	423	190	31		
Treatment		0	24	48	72	96	120	144																					
Vadadustat	1768	1379	1031	658	324	141	22																						
Darbepoetin	1769	1529	1229	861	423	190	31																						

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Fazit:</i> Insgesamt betrachtet bestätigen alle ergänzend dargestellten Operationalisierungen der langfristigen Transfusionsfreiheit die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Responderanalysen. Die Validität der Ergebnisse wurde somit bestätigt. Dabei zeigen sich durchgehend keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Vadadustat und Darbepoetin alfa. Somit ist von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vadadustat und Darbepoetin alfa auszugehen.	
S. II.13 f.	Veranschlagung eines Herstellerrabatts <u>Bewertung des IQWiG:</u> Das IQWiG merkt an, dass für Epoetin alfa und Epoetin zeta bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet werden würde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben entstünden. <u>Stellungnahme MEDICE:</u> Die Veranschlagung eines Herstellerrabatts (Herstellerrabatt nach §130a (3b)) ist für Epoetin alfa und Epoetin zeta nicht erforderlich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gemäß Lauer-Taxe (Stand 01.09.2024) sind für alle gemäß Dossievorlage des G-BA zu berücksichtigenden Arzneimittelpackungen von Epoetin alfa und Epoetin zeta keine Herstellerabschläge gelistet (auch zum Stand der Lauer-Taxe bei Dossiereinreichung), da diese von den jeweiligen Herstellern abgelöst wurden. <i>Fazit:</i> Die Herstellerrabatte werden daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Epoetin alfa und Epoetin zeta korrekterweise und entsprechend den Angaben in der Lauer-Taxe nicht berücksichtigt. Die Anmerkung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Die von MEDICE angegebenen Jahrestherapiekosten von Epoetin alfa und Epoetin zeta sind plausibel, sachgerecht, begründet und belegt.	

Literaturverzeichnis

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Dossierbewertung Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A24-67. [Zugriff: 03.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7723/2024-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vadadustat_D-1073.pdf.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2012): KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2019): Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: S3-Leitlinie (AWMF-Register-Nr. 053-048, DEGAM-Leitlinie Nr. 22). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Chronische Nierenerkrankung. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/chronische-nierenerkrankung.html>.
6. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, et al. (2008): Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis; 51(4 Suppl 2):S46-55.
7. Panwar B, Gutiérrez OM (2016): Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. Semin Nephrol; 36(4):252-61.
8. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T (2020): Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. J Patient Rep Outcomes; 4(1):64.
9. Parfrey PS, Wish T (2010): Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. Am J Kidney Dis; 55(3):423-5.
10. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. (2020): Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol; 18(1):345.
11. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A (2021): Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Front Med (Lausanne); 8:642296.
12. Fishbane S, Spinowitz B (2018): Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis; 71(3):423-35.
13. Stauffer ME, Fan T (2014): Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. PLOS ONE; 9(1):e84943.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012): KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>.
15. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H (2020): A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. Renal Replacement Therapy; 6(1):63.

16. Wish JB (2020): Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Outcomes: Guilty as Charged? *Kidney Med*; 2(5):526-8.
17. Haase VH (2021): Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*; 11(1):8-25.
18. Koury MJ, Agarwal R, Chertow GM, Eckardt KU, Fishbane S, Ganz T, et al. (2022): Erythropoietic effects of vadadustat in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Am J Hematol*; 97(9):1178-88.
19. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report: Vafseo - International non-proprietary name: vadadustat - Procedure No. EMEA/H/C/005131/0000. [Zugriff: 11.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-239 – Vadadustat zur Behandlung der Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) [VERTRAULICH].
21. Czopik AK, McNamee EN, Vaughn V, Huang X, Bang IH, Clark T, et al. (2024): HIF-2 α -dependent induction of miR-29a restrains T(H)1 activity during T cell dependent colitis. *Nat Commun*; 15(1):8042.
22. Sanghani NS, Haase VH (2019): Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis*; 26(4):253-66.
23. American Society of Nephrology (ASN) (2024): Kidney Week 2024. San Diego, 24.-27. Okt. 2024. [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-session-details.aspx?sessionId=479586>.
24. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) (2021): Stärkung der Heimdialyse: DGfN legt 10-Punkte-Plan vor. [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.dgfn.eu/pressemeldung/staerkung-der-heimdialyse-dgfn-legt-10-punkte-plan-vor.html>.
25. Klug E (2023): 10-Punkte-Plan der Dgfn zur Heimdialyse - eine Zwischenbilanz. [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/10-punkte-plan-der-dgfn-zur-heimdialyse-eine-zwischenbilanz>.
26. Astellas Pharma Europe B. V. (2021): Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. International Conference on Harmonisation (ICH) (1994): Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - E2A. [Zugriff: 06.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
28. Gennari FJ, Segal AS (2002): Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*; 62(1):1-9.
29. Zieschang M (2023): Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. *AVP*; 50(1):14-29.
30. Kohsaka S, Okami S, Kanda E, Kashihara N, Yajima T (2021): Cardiovascular and Renal Outcomes Associated With Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: A Hospital-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*; 5(2):274-85.
31. Emrich IE, Tokcan M, Al Ghorani H, Schwenger V, Mahfoud F (2022): Aktuelles zur Herz-Nieren-Interaktion: Zusammenfassung wichtiger klinischer Studien aus 2020. *Herz*; 47(2):150-7.

32. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (2007): Abseamed®; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 08.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. STADA Arzneimittel AG (2007): SILAPO®; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR (2019): Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis; 74(1):120-31.
35. Robert-Koch-Institut, Statistisches Bundesamt (2008): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43 - Hypertonie. [Zugriff: 12.03.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?__blob=publicationFile.
36. Fuchs FD, Whelton PK (2020): High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. Hypertension; 75(2):285-92.
37. Amgen Europe B.V. (2001): Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Ratiopharm GmbH (2009): Eporatio Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Roche Registration GmbH (1997): NeoRecormon® Fertigspritzen; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Roche Registration GmbH (2007): MIRCERA®; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Datum	20. September 2024
Stellungnahme zu	Vadadustat/Vafseo Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1073
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hoher therapeutischer Bedarf bei der Behandlung einer symptomatischen Anämie Zur Behandlung einer symptomatischen Anämie, sowohl im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patient:innen mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung, als auch in anderen Indikationen, die mit einer symptomatischen Anämie assoziiert sind, ergibt sich u.a. aus der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf an innovativen Behandlungsmöglichkeiten. Die Anämie-Symptome können sowohl die Lebensqualität, das Wohlbefinden als auch den Gesundheitszustand und die alltägliche Leistungsfähigkeit der Patient:innen beeinträchtigen. Typische Symptome der Anämie sind bspw. Fatigue, Kurzatmigkeit, Schlaflosigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit bzw. kognitive Funktion [1, 2]. Darüber hinaus ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, darunter verstärkten Symptomen einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung, schlechteren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert [3, 4]. Bestehende Therapieoptionen wie bspw. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen sind mit erheblichen Risiken verbunden [5, 6]. Eine durch Transfusionen verursachte Eisenüberladung (sekundäre Eisenüberladung) kann schwerwiegende Nebenwirkungen nach sich ziehen, wie zum Beispiel eine weitere Nierenschädigung. Darüber hinaus gibt es Risiken der Infektionsübertragung und der Bildung von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene [7]. Dies ist besonders bei Patient:innen, die für eine Transplantation in Frage kommen, von Bedeutung, da eine Alloimmunisierung zur Abstoßung der Spenderniere führen kann [5, 7, 8]. Zusätzlich können regelmäßige Transfusionsbesuche beim Arzt bzw. bei der Ärztin sowohl zu vermehrten Arbeitsausfällen und steigenden Gesundheitskosten als auch zu einer psychosozialen Belastung führen [9, 10]. Daraus ergeben sich nachfolgend die relevanten Therapieziele, die durch den Einsatz weiterer Behandlungsoptionen positiv beeinflusst werden sollen: - Verringerung der durch die Anämie bedingten Symptome wie bspw. physische Einschränkungen, sowie die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität der Patient:innen - Vermeidung transfusionsbedingter Komplikationen durch jegliche Reduktion der Transfusionslast bzw. dem Erreichen einer Transfusionsfreiheit Zusammenfassend ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet, als auch für andere Anwendungsgebiete, die mit einer symptomatischen Anämie assoziiert sind, ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zu einer Linderung Anämie-bedingter Symptomatik und der Reduktion der Transfusionslast bzw. dem Erreichen einer Transfusionsfreiheit führen. Somit stellt das Erreichen jeglicher Reduktion von Transfusionen bzw. das Erreichen einer Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt in Indikationen, die mit einer symptomatischen Anämie assoziiert sind, dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Wiklund E., Cooper O., et al. United BioSource Corporation&Astellas Pharma. 2012. Symptoms and impacts associated with anaemia of CKD.
- [2] Fishbane S. & Spinowitz B. 2018. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis 71(3): 423-435.
- [3] Bundesärztekammer (BÄK) 2020: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf [Zugriff: 12.09.2024].
- [4] Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood; 113(15):3406-17.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012): KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements; 2:279–335.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021): Chronic kidney disease: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-diseaseassessment-and-management-pdf-66143713055173> [Zugriff: 12.09.2024].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-919/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-08-01.pdf [Zugriff: 12.09.2024].
- [8] Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. (2017): Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol; 18(1):345.
- [9] Gerds, A. T., Harrison, C., Thompson, S., Snopek, F. & Pemmaraju, N. 2022. The Burden of Illness and the Incremental Burden of Transfusion Dependence in Myelofibrosis in the United States. Blood, 140, 3974-5.
- [10] Ritchie, E., Al-Janadi, A., Kessler, C., Scherber, R., Kalafut, T., Ren, H. & Mesa, R. 2022. Patient-reported outcomes of patients with myelofibrosis or essential thrombocythemia enrolled in the MOST study. Leuk Lymphoma, 63, 3138-53.

5.3 Stellungnahme: Dr. med. Thomas Weinreich, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen

Datum	22.09.2024
Stellungnahme zu	Vadadustat (Vafseo®)
Stellungnahme von	Dr. med. Thomas Weinreich, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen Prüfzentrum der INNO2VATE-Studien CI-0016 und CI-0017

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Weinreich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der INNO2VATE-Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in der klinischen Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) und dem Entwicklungsprogramm von Vadadustat von besonderem Interesse waren, als unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse gesondert analysiert. Hyperkaliämie und Verschlechterung der Hypertonie waren hierbei relevante UE der ESA-Behandlung. Ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg ist die häufigste Nebenwirkung der Behandlung mit Epoetin alfa und unkontrollierter Bluthochdruck stellt eine Kontraindikation der Epoetin alfa Behandlung dar [1]. Für Darbepoetin gilt ebenfalls laut Fachinformation eine Blutdruckerhöhung als „sehr häufige“ Nebenwirkung ($\geq 1/10$) [2]. Auch Hyperkaliämie ist insbesondere bei Dialysepatienten eine häufige Komplikation im Rahmen der Anwendung von rekombinantem Erythropoetin [1]. Im Falle erhöhter Serum-Kaliumkonzentrationen soll die ESA-Behandlung ausgesetzt werden [1]. Beide Nebenwirkungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität, die wiederum ein bedeutender Treiber der Mortalität von Dialysepatienten ist [3]. Im Rahmen der INNO2VATE-Studien wies Vadadustat hinsichtlich beider Endpunkte signifikante Vorteile gegenüber Darbepoetin alfa auf [4]. Aus klinischer Sicht ist beim Auftreten ESA-spezifischer Nebenwirkungen die Verfügbarkeit einer alternativen Therapieoption mit reduziertem Risiko für benannte Nebenwirkungen durchaus bedeutsam. Daher ist es	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

angemessen, Häufigkeitsunterschiede von Nebenwirkungen von besonderem Interesse in der Nutzenbewertung von Vadadustat zu berücksichtigen.	
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekte

Stellungnehmer: Thomas Weinreich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.38	Endpunkt Bluttransfusionen: Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung nicht die Analysen zum Anteil der Patienten mit Bluttransfusionen. Als Begründung wird unter anderem angeführt, es sei unklar, ob in den Studien einheitliche Richtlinien Anwendung fanden. Die Prüfplanvorgaben sahen zur Entscheidungsfindung die Heranziehung einrichtungsspezifischer Transfusionsrichtlinien vor. Bei akutem oder schwerem Blutverlust sollten Transfusionen vorgenommen werden, wenn diese klinisch angezeigt waren. In weniger schwerwiegenden Fällen, in denen eine Verschlechterung einer Anämie oder mäßige bis schwere Anämiesymptome vorlagen, lag die Entscheidung im Ermessen der Prüfer. Hieraus leitet das IQWiG eine Unsicherheit hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Anwendung von Bluttransfusionen ab. Weiterhin wird angezweifelt, dass die Entscheidung zur Durchführung von Bluttransfusionen den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Hierzu merke ich an, dass die im Rahmen der Studie definierten Kriterien grundsätzlich den Entscheidungskriterien deutscher Dialysezentren entsprechen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	Für die Anämietherapie bei chronischen Dialysepatienten in Deutschland ist, ebenso wie in den USA, die “KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease” [5], der weltweit akzeptierte Leitlinien-Standard für die Therapie der renalen Anämie. KDIGO spricht klare Empfehlungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung in der Entscheidung für die Durchführung von Bluttransfusionen aus. Aufgrund des hohen internationalen Stellenwertes der KDIGO-Leitlinie ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Bluttransfusionen im Rahmen der INNO2VATE-Studien weitgehend dem dort definierten Standard entsprach und somit nur einer geringen regionalen Variabilität unterliegt und die Entscheidung zur Durchführung von Bluttransfusionen im Rahmen der Vadadustat-Studien auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Es erscheint auch nicht sehr wahrscheinlich, dass im Rahmen der Studie bei Patienten mit symptomatischer Anämie, bei der die Indikation zu einer Transfusion erwogen wird, unterschiedliche Entscheidungskriterien zwischen den Behandlungsgruppen bei der Entscheidungsfindung Berücksichtigung gefunden haben sollen.	

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Erypo. Janssen-Cilag GmbH, Juni 2021
2. Fachinformation Aranesp. Amgen GmbH, Februar 2021
3. Modi Z.J. et al. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease. [JAMA Cardiol.](#) 2019 Apr; 4(4): 353–362
4. Agarwal R et al. Overall Adverse Event Profile of Vadadustat versus Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Phase 3 Trials. *Am J Nephrol* 2022; 53: 701–710
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 279-335

**5.4 Stellungnahme: Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium
für Heimdialyse Erfurt**

Datum	22. September 2024
Stellungnahme zu	Vadadustat / Vafseo
Stellungnahme von	<i>MEDICE</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium für Hemodialyse Erfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vadadustat ist zugelassen zur Behandlung der Blutarmut (Anämie) bei chronischen Dialysepatienten. Diese Blutarmut beruht auf einem relativen Mangel am Hormon Erythropoietin (EPO), welches die Blutbildung anregt. Vadadustat erhöht den sog. Hypoxie-induzierbaren Faktor 2 alpha (HIF-2alpha); dieser wiederum fördert die Bildung von EPO (als Übersicht siehe Wish et al.). Für einen vergleichbaren Effekt auf die Blutbildung führt Vadadustat (wie auch die anderen 2 zugelassenen Vertreter seiner Klasse, Roxadustat und Daprodustat) zu einem deutlich geringeren EPO-Spiegel als der, der durch künstliches Erythropoietin (Epoetin, Darbepoetin oder CERA, den sog. Erythropoiese-stimulierenden Agenzien, ESAs – dem Therapiestandard) hervorgerufen wird. Provenzano et al. haben dies am Beispiel von Roxadustat publiziert. HIF-Stabilisatoren wie Vadadustat fördern die Blutbildung natürlicher / physiologischer als die herkömmlichen ESAs. Die Daten von Salomon et al. (eine Post-hoc-Analyse der TREAT-Studie) legen nahe, daß hohe ESA-Dosen für zumindest einen Teil der ESA-Nebenwirkungen verantwortlich sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
ESAs, der Therapiestandard, sind nicht frei von Nebenwirkungen. Besarab et al. belegten eine signifikant erhöhte Rate an Thrombosen des Dialysezuganges. Pfeffer et al. belegten eine signifikant erhöhte Rate an Schlaganfällen. Die Canadian Erythropoietin Study Group belegte einen signifikant erhöhten Blutdruck.	
Für die Blutbildung ist es unerlässlich, daß Eisen von den Speichern in der Leber und dem sog. retikuloendothelialem System ins Knochenmark transportiert wird. Dies geschieht über das Transportprotein	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Rosenberger, Kuratorium für Hemodialyse Erfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Transferrin. In Dialysepatienten ist Transferrin deutlich vermindert im Vergleich zu Nierengesunden. Bei Entzündung, einem häufigen Phänomen in Dialysepatienten, ist die Absenkung noch ausgeprägter. Transferrin ist, wie EPO, ein HIF-Zielgen; HIF-Stabilisatoren wie Vadadustat erhöhen nachweislich das Transferrin (Sanghani und Haase). In randomisiert kontrollierten Studien deutet sich an, daß HIF-Stabilisatoren in Gegenwart von Entzündung besser wirken als ESAs (Akizawa et al.).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung 1): Eckardt et al. belegten in der INNOVATE-Studie, daß Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin nicht unterlegen ist. Bei Dialysepatienten ist also Vadadustat gleich wirksam und sicher wie ESAs. Im klinischen Alltag begegnen uns oft ältere und kränkere Patienten, die in Zulassungsstudien (so auch in INNOVATE) nur unzureichend vorkommen. Gerade für solche Patienten könnte Vadadustat einen Vorteil im Vergleich zu herkömmlichen ESAs bringen. Konkret wären das z.B. Patienten mit Entzündung, Eisenverwertungsstörung (siehe oben), hohem ESA-Bedarf, chronischen Wunden (HIF fördert die Wundheilung, Übersicht bei Akizawa et al.) usw.. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Vadadustat hat einen möglichen Zusatznutzen für ältere und schwer kranke Patienten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung 2): ESAs müssen kühl gelagert werden. Im Falle eines Urlaubes müssen Dialysepatienten ESAs gekühlt ins Feriendialysezentrum transportieren – ein umständlicher und riskanter Vorgang. Bei Unterbrechung der Kühlkette können sich ESAs verändern und dadurch das Immunsystem des Patienten zur Bildung von Anti-ESA-Eiweißen anregen. Die Folgen sind katastrophal, da diese Antikörper sowohl körpereigenes EPO als auch künstlich zugeführte ESAs inaktivieren. Der Patient benötigt eine Immunsuppression und muß mit deutlicher Blutarmut leben lernen. Auch wenn inaktivierende Anti-ESA-Eiweiße selten vorkommen, unter HIF Stabilisatoren ist ihre Entstehung ausgeschlossen. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Vadadustat hat einen klaren Zusatznutzen für Patienten, die verreisen.	
	Anmerkung 3): Peritonealdialysepatienten werden ESAs unter die Haut gespritzt. Dies ist nicht nur unangenehm, es kann auch zu Blutergüssen und Hautinfektionen führen. Unter HIF-Stabilisatoren, die als Tablette verabreicht werden, fällt dies weg.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Vadadustat hat einen klaren Zusatznutzen für Peritonealdialysepatienten	
	Anmerkung 4): Roxadustat, ein weiterer HIF-Stabilisator, hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem Schilddrüsenhormon T3 und wirkt als dessen partieller Agonist am Schilddrüsenhormonrezeptor. Was dies für den Patienten bedeutet, ist noch nicht klar. Zumindest kommt es, wie Zheng et al. zeigen, bei einem Teil der mit Roxadustat behandelten Patienten zu Veränderungen der Schilddrüsenlaborwerte (TSH, fT3, fT4). Unter Vadadustat sind solche Veränderungen nicht beschrieben. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Vadadustat hat einen möglichen Zusatznutzen gegenüber Roxadustat.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung 5): Es ist allgemein von Vorteil, wenn für die gleiche Indikation (hier der renalen Anämie) mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Verabreichungs-, Abbau- und Ausscheidungswegen zur Verfügung stehen. Einzelne Patienten können davon sehr profitieren, z.B. im Falle von Wechselwirkungen mit der Komedikation.	

Literaturverzeichnis

Akizawa et al., Ther Apher Dial. 2021;25:575–585

Besarab et al., N Engl J Med 1998;339:584-90

Canadian Erythropoietin Study Group, British Medical Journal 1990;300:573-8

Eckardt et al., N Engl J Med 2021;384:1601-12

Pfeffer et al., N Engl J Med 2009;361:2019-32

Provenzano et al., Journal Clini Pharmacol2020, 60(11) 1432–1440

Ruthenborg et al., Mol. Cells 2014; 37(9): 637-643

Sanghani und Haase, Adv Chron Kidney Dis 2019;26(4):253-266

Solomon et al., N Engl J Med 2010;363:1146-55

Wish et al., Am J Kidney Dis, 2021, doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.019>.

Zheng et al., Ren Failure 2023, Vol. 45, No. 1, 2199093

5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin. Charité – Universitätsmedizin Berlin

Datum	21.09.2024
Stellungnahme zu	Wirkstoff Vadadustat
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Co-chair des Steering Committees der INNO ₂ VATE-Studien.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kai-Uwe Eckardt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie der renalen Anämie umfasst neben der Eisensubstitution die Behandlung mit ESAs. Aus Sicht eines Klinikers ist es begrüßenswert, dass neben der ESA-Therapie nun mit den HIF-PH-Inhibitoren weitere Behandlungsoptionen verfügbar sind. Aufgrund des neuartigen Wirkprinzips der Induktion einer Reihe von Genen, die an der Aufrechterhaltung der zellulären Sauerstoffhomöostase beteiligt sind, besteht die Hoffnung, dass HIF-PH-Inhibitoren eine Therapiealternative für Patienten darstellen, deren hämatologisches Ansprechen unter ESA-Therapie unzureichend ist. Die im klinischen Studienprogramm dargestellte Verbesserung der Laborparameter des Eisenmetabolismus legt nahe, dass Vadadustat eine Therapiealternative bei ESA-Hyporespondern mit funktionellem Eisenmangel darstellen könnte. Darüber hinaus ergaben sich aus dem klinischen Studienprogramm Hinweise auf eine im Vergleich zu Darbepoetin alfa verminderte Rate an relevanten Nebenwirkungen. So trat eine Verschlechterung der Hypertonie - die häufigste Nebenwirkung von ESAs - im Vadadustat-Behandlungsarm signifikant weniger häufig auf. Neben Vadadustat ist mit Roxadustat ein zweiter HIF-PH-Inhibitor zur Behandlung der renalen Anämie verfügbar. Da aber Roxadustat bei ESA-vorbehandelten Dialysepatienten „nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ Anwendung finden soll, ist Vadadustat insbesondere für ESA-vorbehandelte Dialysepatienten eine willkommene therapeutische Alternative.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
In der IQWiG-Nutzenbewertung wird mehrfach das offene Studiendesign	

der Studien CI-0016 und CI-0017 angesprochen und in diesem Zusammenhang das resultierende Verzerrungspotenzial diskutiert. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der großen Unterschiede in den Dosierregimen der Prüfpräparate und den daraus resultierenden Sicherheitsrisiken für die Patientinnen und Patienten in Absprache mit den Zulassungsbehörden implementiert. In beiden Studien wurden verschiedene Maßnahmen getroffen, um den Bias zu minimieren, der sich aus dem offenen Design ergab. Durch die Randomisierung auf Basis eines webbasierten, interaktiven Antwortsystems waren Studiensponsor und CRO bei der Patientenallokation verblindet. Der Hämoglobinwert wurde durch ein verblindetes Zentrallabor analysiert und die MACE-Ereignisse durch ein verblindetes Komitee von Experten verifiziert. Zudem waren für beide Prüfpräparate feste Dosieralgorithmen vorgegeben.

Aufgrund dieser Maßnahmen sollte das aus dem offenen Studiendesign resultierende Verzerrungspotenzial gering sein.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kai-Uwe Eckardt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.38 Zeile 18	Anmerkung zu Bluttransfusionen: Gemäß IQWiG-Nutzenbewertung ist unklar, ob einheitliche Richtlinien für die Durchführung von Bluttransfusionen bei den Studien CI-0016 und CI-0017 angewendet wurden. In weniger schwerwiegenden Fällen waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferinnen/Prüfer zulässig. Aus der fehlenden Spezifizierung resultiert eine Unsicherheit, inwiefern Bluttransfusionen in verschiedenen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Die Transfusionsgabe ist in jedem klinischen Kontext eine komplexe Abwägungsentscheidung, in die neben dem aktuellen Hb Wert, vermeintlich anämiebedingten Symptomen und der mutmaßlichen Anämieursache auch Komorbiditäten berücksichtigt werden müssen. Dialysepatienten weisen eine Reihe von Komorbiditäten auf, die eine sorgfältige individuelle Abwägung der Transfusionsindikation erfordern. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten spielen eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für eine Bluttransfusion: So besteht bei Patienten mit koronarer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	Herzkrankheit bei starkem Hb-Abfall die Gefahr einer Myokardischämie. Physiologische Transfusionstrigger wie kardiopulmonale Symptome (z.B. Tachykardie, Hypotension, Dyspnoe) oder für Ischämien typische EKG-Veränderungen sollten bei der Transfusionsentscheidung berücksichtigt werden. Sensitivität und Spezifität dieser Parameter sind bei Dialysepatienten aber verringert. Insgesamt erfolgte die Entscheidung zu einer individuellen Nutzen-Risikoabwägung durch die Prüferinnen/Prüfer im Interesse der Patientensicherheit. Dass die Indikation zu Bluttransfusionen bei Dialysepatienten eng gestellt werden soll und bei Kandidaten für eine Nierentransplantation das Risiko einer transfusionsbedingten Immunisierung wenn eben möglich vermieden werden sollte, ist allgemein und international gleichermaßen anerkannt. Der Prozess der Leitlinien- Erstellung in der Nephrologie erfolgt im Gegensatz zu anderen Fächern auf internationaler Ebene durch die globale Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Die “KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease” [1] ist die relevante, weltweit anerkannte Leitlinie zur Therapie der renalen Anämie. Die Leitlinie adressiert die sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Transfusionen unter Berücksichtigung von ESA-Hyporesponsivität und Komorbiditäten sowie die Vermeidung von Transfusionen bei Kandidaten für eine Nierentransplantation. Die KDIGO-Empfehlungen spiegeln sich auch in nationalen Leitlinien wider. Die nationale S3-Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis [2] hat beispielsweise die KDIGO-Empfehlungen für Transplantationskandidaten übernommen und verweist hinsichtlich	
--	--	--

Seite I.38 Zeile 28	der Therapie der renalen Anämie auf die KDIGO-Leitlinien [1]. Aufgrund des hohen internationalen Stellenwertes der KDIGO-Leitlinie als auch deren Umsetzung in nationale Therapieleitlinien ist davon auszugehen, dass die Entscheidung zur Durchführung von Bluttransfusionen keine übermäßige regionale Variabilität aufweist. Auf Grund meiner langjährigen Erfahrung im Bereich der renalen Anämie und intensivem Austausch mit internationalen Kollegen gehe ich davon aus, dass international insbesondere im Vergleich zwischen den USA und den westlichen europäischen Ländern keine relevanten Unterschiede im Transfusionsverhalten bestehen. Hinzu kommt, dass selbst wenn es solche Unterschiede geben sollte, diese ja beide Studienarme betreffen würden und wenn überhaupt mit einer großzügigeren Indikationsstellung bei Studienteilnehmern zu rechnen wäre, die in den Studienarm mit dem Testpräparat (Vadadustat) randomisiert wurden. Anmerkung zum Erhebungszeitraum der Transfusionen: Gemäß Nutzenbewertung wird kritisiert, dass in den prädefinierten Auswertungen Transfusionen nur bis Woche 52 betrachtet wurden. Bei dem Endpunkt Transfusionsfreiheit handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt der Studien CI-0016 und CI-0017. Daher ist die Betrachtung bis Behandlungswoche 52 folgerichtig, denn die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte haben den Zeitraum des ersten Behandlungsjahres untersucht. Vorgeschlagene Änderung:	
-----------------------------------	--	--

	Entgegen der Empfehlung des IQWiG sollte der klinisch relevante Endpunkt Transfusionsfreiheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden.	
Seite I.39 Zeile 26	Anmerkung zum Verzerrungspotenzial der SAE-Klassifizierung: Das IQWiG sieht aufgrund der subjektiven Komponente in der Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) ein besonderes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE. Die Protokolle der Studien CI-0016 und CI-0017 sahen übereinstimmend die Möglichkeit vor, dass Prüferinnen bzw. Prüfer neben den ICH-Kriterien auch die individuelle Beurteilung für die Klassifizierung von UE als schwerwiegend heranziehen konnten. Die Möglichkeit der Berücksichtigung der individuellen Beurteilung durch die behandelnden Ärztinnen / Ärzte erfolgte im Interesse der Patienten. Nur die behandelnde Ärztin / der Arzt kann unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und in der individuellen Gesamtbetrachtung der Patientinnen / Patienten den Schweregrad eines Ereignisses angemessen beurteilen. Zudem beinhalten bereits die ICH-Kriterien durch die Berücksichtigung „medizinisch bedeutsamer Ereignisse“ eine vergleichbare subjektive Komponente. Daher ist anzunehmen, dass die Möglichkeit der individuellen Zuweisung von UE als schwerwiegend durch den Prüfer, das Verzerrungspotenzial der SUE-Endpunkte nicht entscheidend verändert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	Vorgeschlagene Änderung: Die subjektive Bewertungskomponente bei der Einordnung von UE als schwerwiegend ist angemessen und sollte das Verzerrungspotenzial nur geringfügig beeinflusst haben.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279-335.
7. DEGAM S3-Leitlinie 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. AWMF 2019; Register-Nr. 053-048.

5.6 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. September 2024
Stellungnahme zu	Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung), Nr. 1847, A24-67, Version 1.0, Stand: 29.08.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist durch einen fortschreitenden, irreversiblen Funktionsverlust der Niere gekennzeichnet. Eine häufige Komplikation der CKD ist die renale Anämie, die in erster Linie durch eine verminderte Erythropoese bedingt ist. Bei erhöhten Harnstoffspiegeln ist außerdem die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt. Eine Hämodialyse und häufige Blutabnahmen verstärken die Anämie zusätzlich durch den damit einhergehenden Blutverlust. Die verminderte Erythropoese wird bei der CKD durch einen Mangel an Erythropoietin (EPO) und verfügbarem Eisen verursacht. Bei der CKD nimmt die renale EPO-Synthese mit zunehmendem Funktionsverlust der Niere ab. Zudem ist die CKD mit systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert. Proinflammatorische Zytokine verringern über erhöhte Hepcidinspiegel die Eisenresorption im Darm und die Freisetzung von Eisen aus Speichereisen. Folge ist sowohl ein absoluter als auch ein funktioneller Eisenmangel. <u>Arzneimittel</u> Vadadustat ist seit 2023 zugelassen zur Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge CKD bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten (1). Vadadustat verringert den Abbau des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF) über Hemmung der HIF-Prolylhydroxylase. HIF ist ein Transkriptionsfaktor, der unter anderem die Bildung von EPO fördert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vadadustat bewirkt somit eine Erhöhung des EPO-Spiegels. EPO stimuliert die Bildung und Differenzierung von Erythrozyten im Knochenmark, wodurch die Anzahl der Erythrozyten und der Hämoglobin(Hb)-Spiegel steigen. Außerdem führt Vadadustat zu einem Abfall des Hepcidinspiegels. Hierüber soll der Eisenstoffwechsel verbessert werden. Vadadustat ist nach Roxadustat der zweite in Europa zugelassene HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Vadadustat wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge einer terminalen chronischen Nierenerkrankung (CKD). Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th></tr><tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)^c, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten</td><td> • Darbepoetin alfa oder • Epoetin alfa oder • Epoetin beta oder • Epoetin theta oder • Epoetin zeta oder • Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta </td></tr></table> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind. Des Weiteren sind die Angaben der jeweiligen Fachinformation und die Besonderheiten des deutschen Versorgungskontextes zu berücksichtigen. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff Die S3-Leitlinie der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) (2) adressiert die	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	• Darbepoetin alfa oder • Epoetin alfa oder • Epoetin beta oder • Epoetin theta oder • Epoetin zeta oder • Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	• Darbepoetin alfa oder • Epoetin alfa oder • Epoetin beta oder • Epoetin theta oder • Epoetin zeta oder • Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hausärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung. Aktuell gibt es keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der renalen Anämie bei dialysepflichtigen Patienten. Nach Einschätzung der AkdÄ ist in Deutschland für die Versorgung dialysepflichtiger Patienten insbesondere die Leitlinie der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (3) relevant. Diese Leitlinie verweist bezüglich der renalen Anämie auf die bereits 2012 publizierte KDIGO-Leitlinie „Anemia in Chronic Kidney Disease“ (4). Die Aktualisierung der Anämie-Leitlinie ist für 2024 geplant, zum Zeitpunkt der Stellungnahme aber noch nicht abgeschlossen. Laut KDIGO (4) sollte eine Therapie mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) im Allgemeinen nur bei CKD-Patienten mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl begonnen werden. Um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu reduzieren, sollte der Hb-Wert unter ESA nicht dauerhaft über 11,5 g/dl steigen. Ein Eisenmangel ist vor Therapiebeginn auszuschließen bzw. auszugleichen. Bei der Behandlungsentscheidung sind neben der Anämie-Symptomatik auch die Hb-Dynamik, das frühere Ansprechen auf eine Eisensubstitution und das individuelle Risiko für ESA-bedingte Komplikationen zu berücksichtigen (Schlaganfall, Verlust des Gefäßzugangs, Hypertonie). Auch bei einer symptomatischen Anämie kann somit laut KDIGO eine alleinige Eisensubstitution – unter Verzicht auf eine ESA-Therapie – eine adäquate Therapieoption darstellen. Die Leitlinie präferiert kein bestimmtes ESA. Die Auswahl soll entsprechend der	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pharmakodynamik, des Sicherheitsprofils, der Kosten und der Verfügbarkeit getroffen werden. Aufgrund des Publikationsdatums der KDIGO-Leitlinie wird der 2021 zugelassene HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor Roxadustat nicht thematisiert. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurden im Unterschied zum aktuellen Verfahren zwei Fragestellungen unterschieden: die Initiierung einer Anämietherapie bei Patienten ohne ESA-Vorbehandlung und die Therapieumstellung von einem ESA auf Roxadustat (5). In den Zulassungsstudien hatte sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Mortalitätsrisiko bei Umstellung von ESA auf Roxadustat gezeigt, das laut EMA am ehesten auf den umstellungsbedingten Schwankungen des Hb-Spiegels beruhte (6) Laut Fachinformation (7) ist ein Wechsel auf Roxadustat deshalb nur dann indiziert, wenn hierfür ein klinischer Grund besteht. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte bei der Nutzenbewertung keine Studiendaten zu Patienten mit klinischer Umstellungsindikation vor. Nach Einschätzung des IQWiG waren die Studiendaten auch aufgrund weiterer Aspekte (z. B. Dosierung der Studienmedikation) nicht geeignet für die Nutzenbewertung. Der G-BA stellte keinen Zusatznutzen von Roxadustat fest (8). Nach Einschätzung der AkdÄ ist Roxadustat am ehesten eine Therapieoption für Patienten mit renaler Anämie, die unzureichend auf eine ESA-Therapie angesprochen haben.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.17–I.26, S.I.30–I.32	<u>Eingeschlossene Studien</u> Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten INNO₂VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sollten gemeinsam die Nichtunterlegenheit	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A S.96–116	von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa prüfen. Die Studien weisen deshalb einen gemeinsamen statistischen Analyseplan auf und stimmen in ihrem Studiendesign weitgehend überein. Die Studienpopulationen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Dauer der Erhaltungsdialyse: Während die Studie CI-0016 Patienten mit neu eingeleiteter Erhaltungsdialyse untersuchte, schloss die Studie CI-0017 Patienten mit bereits länger vorbestehender Erhaltungsdialyse ein. Zudem gibt es Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der ESA-Vorthherapie: Eine Teilnahme an der Studie CI-0017 war nur bei stabiler ESA-Vorthherapie möglich, wohingegen das ursprüngliche Studienprotokoll der Studie CI-0016 vorsah, ausschließlich Patienten ohne ESA-Vorthherapie einzuschließen, d. h. die Neueinstellung auf Vadadustat mit der Neueinstellung auf Darbepoetin alfa zu vergleichen. Nach einer Protokolländerung war allerdings ab 2017 eine ESA-Vorthherapie in der Studie CI-0016 erlaubt. Die Studienpopulation der Studie CI-0016 umfasst somit sowohl Patienten mit als auch ohne ESA-Vorbehandlung. Die Studien werden im Folgenden gemeinsam näher beschrieben. <u>Studiendesign</u> • multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa <u>Primäre Endpunkte</u> • Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24–36	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall <u>Studiendauer</u> • ereignisgesteuert bis zum Auftreten von insgesamt 631 MACE-Ereignisse in beiden Studien zusammen • Beobachtung aller eingeschlossenen Patienten bis mindestens zur Visite 13 (Woche 36 +/- 5 Tage) <u>Studienpopulation</u> • CI-0016: Vadadustat n = 181, Darbepoetin alfa n = 188 • CI-0017: Vadadustat n = 1777, Darbepoetin alfa n = 1777 <u>Einschlusskriterien</u> • chronische Nierenerkrankung im Endstadium • Erhaltungsdialyse (Hämodialyse- oder Peritonealdialyseverfahren) ≤ 16 Wochen (CI-0016) bzw. ≥ 12 Wochen (CI-0017) • Dauerhafte ESA-Vorthherapie nach ursprünglichem Protokoll in Studie CI-0017 ausgeschlossen, ab Protokoll Version 3 (08/2017) erlaubt. In Studie CI-0017 dauerhafte ESA-Vorbehandlung gefordert.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Anämie definiert als Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl, in der Studie CI-0017 bei Prüfzentren außerhalb der USA definiert als Hb-Wert zwischen 9,0 und 12,0 g/dl • Serumferritin ≥ 100 ng/ml und Transferrinsättigung (TSAT) ≥ 20 % während des Screenings • Folat- und Vitamin-B12-Messungen über oder gleich der unteren Normgrenze während des Screenings <u>Patientencharakteristika</u> Die Mehrzahl der Patienten der INNO₂VATE-Studien wurde in den USA behandelt, weniger als 15 % in Europa. In beiden Studien waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 56 bis 58 Jahre alt. Der Blutdruck lag im Mittel bei 143/77mmHg. Die in der KDIGO-Leitlinie (3) empfohlenen Blutdruckwerte wurden somit nicht erreicht. Entsprechend den Einschlusskriterien der Studien erhielten die Patienten in der Studie CL-0016 erst seit wenigen Wochen eine Dialyse, während in der Studie CL-0017 die Dialysedauer im Mittel vier Jahre betrug. Etwa die Hälfte der Patienten der Studie CL-0016 hatte vor Studieneinschluss keine dauerhafte ESA-Therapie erhalten. Bezogen auf die Gesamtpopulation beider Studien zusammen war der Anteil der Patienten ohne ESA-Vorthherapie sehr gering (< 5 %). Als ESA wurde in beiden Studien am häufigsten Epoetin verwendet (> 50 %). 25 %	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	bis 29 % der Patienten im Kontrollarm waren mit Darbepoetin alfa vorbehandelt. Tabelle 2: Patientencharakteristika in den INNO₂VATE-Studien <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">CI-0016</th><th colspan="2">CI-0017</th></tr><tr><th>Vadadustat n = 181</th><th>Darbepoetin alfa n = 188</th><th>Vadadustat n = 1777</th><th>Darbepoetin alfa n = 1777</th></tr><tr><td>Alter, MW</td><td>57 Jahre</td><td>56 Jahre</td><td>58 Jahre</td><td>58 Jahre</td></tr><tr><td>Männer</td><td>59 %</td><td>60 %</td><td>56 %</td><td>56 %</td></tr><tr><td>Hb-Wert</td><td>9,4 g/dl</td><td>9,2 g/dl</td><td>10,2 g/dl</td><td>10,2 g/dl</td></tr><tr><td>ESA-Vorbehandlung</td><td>51 %</td><td>45 %</td><td>99 %</td><td>> 99 %</td></tr><tr><td>Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa</td><td>20 %</td><td>25 %</td><td>27 %</td><td>29 %</td></tr><tr><td>Dauer chronische Dialyse</td><td>0,1 Jahre</td><td>0,2 Jahre</td><td>4,0 Jahre</td><td>3,9 Jahre</td></tr><tr><td>kardiovaskuläre Vorerkrankung</td><td>38 %</td><td>39 %</td><td>49 %</td><td>52 %</td></tr><tr><td colspan="5">ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert</td></tr></table>		CI-0016		CI-0017		Vadadustat n = 181	Darbepoetin alfa n = 188	Vadadustat n = 1777	Darbepoetin alfa n = 1777	Alter, MW	57 Jahre	56 Jahre	58 Jahre	58 Jahre	Männer	59 %	60 %	56 %	56 %	Hb-Wert	9,4 g/dl	9,2 g/dl	10,2 g/dl	10,2 g/dl	ESA-Vorbehandlung	51 %	45 %	99 %	> 99 %	Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa	20 %	25 %	27 %	29 %	Dauer chronische Dialyse	0,1 Jahre	0,2 Jahre	4,0 Jahre	3,9 Jahre	kardiovaskuläre Vorerkrankung	38 %	39 %	49 %	52 %	ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert					
	CI-0016		CI-0017																																																
	Vadadustat n = 181	Darbepoetin alfa n = 188	Vadadustat n = 1777	Darbepoetin alfa n = 1777																																															
Alter, MW	57 Jahre	56 Jahre	58 Jahre	58 Jahre																																															
Männer	59 %	60 %	56 %	56 %																																															
Hb-Wert	9,4 g/dl	9,2 g/dl	10,2 g/dl	10,2 g/dl																																															
ESA-Vorbehandlung	51 %	45 %	99 %	> 99 %																																															
Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa	20 %	25 %	27 %	29 %																																															
Dauer chronische Dialyse	0,1 Jahre	0,2 Jahre	4,0 Jahre	3,9 Jahre																																															
kardiovaskuläre Vorerkrankung	38 %	39 %	49 %	52 %																																															
ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert																																																			
IQWiG Dossier- bewertung S. I.26–I.35 Dossier pU, Modul 4A S.116–119	<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u> Die Beobachtungsdauer des Interventionsarmes betrug im Mittel 53 Wochen (CI-0016) bzw. 60 Wochen (CI-0017). Diese Dauer ist aus Sicht der AkdÄ ausreichend, um die Wirksamkeit von Vadadustat hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit zu prüfen. Für die Beurteilung spät auftretender unerwünschter Ereignisse (UE),																																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere von Neoplasien, wäre eine mehrjährige Studiendauer erforderlich. Aus klinischer Sicht sind insbesondere zwei Indikationen für Vadadustat relevant: Erstens Patienten ohne ESA-Vorbehandlung, die trotz adäquater Eisensubstitution unter Anämie-bedingten Symptomen leiden, und zweitens Patienten mit vorausgehender ESA-Therapie, die auf diese unzureichend angesprochen haben oder – weitaus seltener – die ESA-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten nicht fortsetzen können (z. B. nach schweren allergischen Reaktionen). Der G-BA unterscheidet im Unterschied zur Nutzenbewertung von Roxadustat im aktuellen Verfahren nicht zwischen diesen beiden Fragestellungen. Aus Sicht der AkdÄ gibt es jedoch wesentliche Unterschiede bei den Patientencharakteristika und der ZVT. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Versorgung wird deshalb im Folgenden separat diskutiert. Die Studienpopulation <u>ohne ESA-Vorthherapie</u> ist nach Einschätzung der AkdÄ repräsentativ für Patienten mit renaler Anämie bei terminaler Niereninsuffizienz. Die KDIGO-Leitlinie präferiert kein bestimmtes ESA, so dass die Neueinstellung der Kontrollgruppe auf Darbepoetin alfa aus Sicht der AkdÄ adäquat ist. In der Screeningphase mussten alle Patienten zulassungskonform ein Serumferritin ≥ 100 ng/ml und eine TSAT ≥ 20 % aufweisen. Die KDIGO-Leitlinie legt keinen Schwellenwert für eine Eisensubstitution fest. Sie empfiehlt jedoch eine i.v.-Eisensubstitution bei Patienten mit einer TSAT ≤ 30 % und einem Serumferritin ≤ 500 ng/ml, wenn ein Hb-Anstieg ohne Initiierung einer ESA-Therapie gewünscht ist. Laut KDIGO wäre somit ein	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	größerer Anteil der Studienpopulation von CL-0016 für eine i.v.-Eisensubstitution in Frage gekommen. Zudem ist unklar, ob bei einem in der Screeningphase detektierten Eisenmangel eine ausreichend lange Zeitspanne zwischen der Eisensubstitution und dem Beginn der Studienmedikation lag. Daher ist nicht auszuschließen, dass die Anämie-bedingte Symptomatik sich bei einem Teil der Patienten nach adäquater Eisensubstitution so weit besserte, dass keine Indikation mehr für eine ESA- oder Vadadustat Therapie bestand. Die wesentliche Einschränkung der vorliegenden Studiendaten liegt in der sehr geringen Patientenanzahl ohne ESA-Vorthherapie (< 5 %). Ein valider Vergleich von Vadadustat mit ESA ist deshalb bei dieser Patientengruppe nicht möglich. Bei der zweiten Indikation – <u>Therapieumstellung nach vorausgehender ESA-Behandlung</u> – ist aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die klinische Versorgung eingeschränkt. Patienten mit mangelndem Ansprechen auf ESA weisen häufig eine Eisenverwertungsstörung auf. In den INNO₂VATE-Studien erfolgte der Wechsel auf Vadadustat bzw. Darbepoetin alfa jedoch nicht aufgrund einer klinischen Umstellungsindikation, sondern allein studienbedingt bei stabil auf ESA eingestellten Patienten. Der mittlere Hb-Wert lag mit 10,2 g/dl im Zielbereich, so dass von einem ausreichenden Ansprechen auf ESA auszugehen ist. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Studienpopulation hinsichtlich ihres Eisenstoffwechsels nicht vergleichbar mit der Zielpopulation ist. Außerdem entspricht die Therapie der Kontrollgruppe nicht dem leitliniengerechten Vorgehen bei ESA-Hyporesponsivität. Bei ESA-Hyporesponsivität wäre laut KDIGO zunächst der systematische Ausschluss	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelbarer Ursachen der Anämie erforderlich (insbesondere Blutverlust und Entzündung). Sofern keine behandelbare Ursache identifizierbar ist, kann laut KDIGO nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung die ESA-Dosis bis Vierfach der Initialdosis erhöht werden, um einen weiteren Hb-Abfall zu verhindern. Ein Wechsel auf ein anderes ESA wird von der Leitlinie nicht empfohlen. In den INNO₂VATE-Studien erfolgte dagegen im Kontrollarm eine Umstellung auf Darbepoetin alfa, wenn die Patienten mit einem anderen ESA vorbehandelt waren. Dies betraf > 70 % der Patienten. Es ist anzunehmen, dass die klinisch nicht indizierte Therapieumstellung zu Hb-Schwankungen führte. Zudem war im Kontrollarm – entgegen der Zulassung von Darbepoetin alfa – keine Dosisreduktion bei einem Hb-Anstieg > 2g/dl über vier Wochen vorgesehen. Dieses Vorgehen widerspricht den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie, da es das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.36–I.46 Dossier pU, Modul 4A S.119–699	Endpunkte Im Vadadustat-Arm wurde die Studienmedikation deutlich häufiger abgebrochen als im Kontrollarm (CI-0016: 33 % vs. 26 %, CI-0017: 51 % vs. 37 %). Auch Abbrüche wegen UE waren unter Vadadustat statistisch häufiger als unter Darbepoetin alfa (CI-0016: 3 % vs. 1 %, CI-0017: 5 % vs. 1 %). Aus Sicht des pU ist der Behandlungsunterschied auf das offene Studiendesign zurückzuführen, da die Patienten es möglicherweise vorgezogen haben könnten, zurück zu der ihnen bekannten Medikation zu wechseln. Diese Argumentation erscheint nicht schlüssig. Da die Patienten nach entsprechender Aufklärung in die Studienteilnahme	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingewilligt haben, ist von ihrer grundsätzlichen Aufgeschlossenheit gegenüber dem neuen Wirkstoff auszugehen. Es ist also anzunehmen, dass aus Sicht der Patienten unter Vadadustat eine schlechtere Wirksamkeit oder Verträglichkeit bestand als unter ihrer bisherigen Medikation. Aufgrund der ähnlichen Gesamtzahl an UE in den Studienarmen ist die klinische Relevanz der Therapieabbrüche jedoch unsicher. Bei der Erfassung schwerer UE (SUE) bestand in den INNO₂VATE-Studien ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Laut Studienprotokoll galt über die standardisierte Definition der International Conference on Harmonisation hinaus jedes Ereignis als schwerwiegend, das der Prüfarzt oder der Sponsor als solches einstufte. Insbesondere die Möglichkeit des Sponsors, Ereignisse – im Zweifelsfall auch entgegen der Einschätzung des Prüfarztes – als „schwerwiegend“ zu labeln, ist aus Sicht der AkdÄ mit einer validen Beurteilung dieses Endpunkts nicht vereinbar. Zudem bestehen, wie das IQWiG erläutert, Unsicherheiten bei der Nachbeobachtung, da nach Therapieabbruch keine standardisierte Visitenfrequenz vorgegeben war. Das erhebliche Verzerrungspotential ist besonders relevant, da der beobachtete Behandlungsunterschied gering ist und das Konfidenzintervall nahe an 1 heranreicht (relatives Risiko [RR] 0,93; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–0,99). Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus diesem Ergebnis kein gesicherter Vorteil von Vadadustat ableiten. Bei einzelnen spezifischen UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist jedoch aus Sicht der AkdÄ fraglich:	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Die Gesamtzahl der <u>Neoplasien</u> („gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“) war unter Vadadustat geringer als unter Darbepoetin alfa. Aus Sicht der AkdÄ ist aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer und des breiten Konfidenzintervalls (95 % CI 0,44–0,96) am ehesten von einem Zufallsbefund auszugehen. Maligne Neoplasien traten in beiden Armen ähnlich häufig auf. • <u>Hyperkaliämien</u> jeglicher Schwere waren unter Darbepoetin alfa häufiger als unter Vadadustat. Die Häufigkeit schwerwiegender Hyperkaliämien unterschied sich nicht. Die klinische Relevanz leichter Hyperkaliämien ist aus Sicht der AkdÄ gering. • Unter Darbepoetin alfa kam es häufiger zu einer <u>Verschlechterung der Hypertonie</u> (16 % vs. 19 %). Bereits zu Studienbeginn war der Blutdruck im Mittel erhöht (143/77 mmHg). Ohne nähere Angaben zur Höhe des Blutdruckanstiegs lässt sich die klinische Relevanz einer weiteren Verschlechterung nicht beurteilen. Zudem besteht auch hier das oben erläuterte Verzerrungsrisiko durch die unsystematische Nachbeobachtung bei vorzeitigem Behandlungsende. In den vorliegenden Analysen der INNO₂VATE-Studien wurden Transfusionen nicht berücksichtigt, wenn sie nach dem Therapieabbruch des Patienten erfolgten. Hierdurch wurden Symptomverschlechterungen nicht erfasst, die zunächst zu einem Therapieabbruch und anschließend – als Notfalltherapie – zu einer Transfusion führten. Aufgrund der deutlich höheren Rate an	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieabbrüchen unter Vadadustat ist eine relevante Verzerrung zugunsten von Vadadustat nicht auszuschließen. Zudem gab es einen weiten Ermessensspielraum des Prüfarztes, ob eine Transfusion indiziert war. So waren laut Modul 4A (S. 114) Transfusionen auch bei mäßigen Symptomen einer Anämie „nach dem Ermessen des Prüfarztes bei medizinischer Notwendigkeit zulässig“. Das Fehlen objektiver Transfusionskriterien birgt bei einer offenen Studie ein hohes Verzerrungspotential. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar. Die Rate an MACE (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR 0,93; 95 % CI 0,79–1,11). Auch bezüglich einzelner kardiovaskulärer Ereignisse zeigte sich kein Behandlungsunterschied. Im Unterschied zu anderen UE wurden MACE durch ein verblindetes Komitee adjudiziert. Bei der Beurteilung dieser Endpunkte ist deshalb von einem geringen Verzerrungspotential trotz des offenen Studiendesigns auszugehen. Allerdings gilt nach Einschätzung der AkdÄ auch hier die oben wiedergegebene, durch das IQWiG nur auf die SUE bezogene Kritik an der unsystematischen Nachbeobachtung bei vorzeitigem Behandlungsende. Außerdem erscheint es aus Sicht der AkdÄ plausibel, dass die klinisch nicht indizierte ESA-Umstellung der Kontrollgruppe zu Hb-Schwankungen führte. Wie oben erläutert, erfolgte keine zulassungskonforme Dosisanpassung von Darbepoetin alfa. Hierdurch wurde potenziell das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Kontrollgruppe erhöht. Zur	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	besseren Einordnung wäre eine Angabe der Hb-Werte in den Wochen vor und zum Zeitpunkt der kardiovaskulären Ereignisse hilfreich.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.46–I.54	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur Beurteilung der Nutzenseite vorliegen und bezüglich der Verträglichkeit sowohl Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden (SUE) als auch für einen höheren Schaden (Abbruch wegen UE) bestehen. Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass sich aus den vorliegenden Studiendaten keine bessere Verträglichkeit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa ableiten lässt. HIF spielen in verschiedenen Stadien der Karzinogenese eine pathophysiologisch wichtige Rolle. Erhöhte HIF-1-Spiegel waren in mehreren Studien assoziiert mit der Metastasierung von Tumoren, der Angiogenese, einer schlechten Patientenprognose sowie einer Therapieresistenz des Tumors (9, 10). Die INNO₂VATE-Studien sind zu kurz, um das Neoplasie-Risiko unter Vadadustat zu beurteilen. Der aus Patientensicht grundsätzlich relevante Vorteil der oralen Einnahme gegenüber einer s.c.- oder i.v.-Injektion ist bei Dialysepatienten mit Dauerzugang bzw. ohnehin notwendiger regelmäßiger Shunt-Punktion ohne Bedeutung. Zudem hat die Behandlung mit Vadadustat im Vergleich zu ESA den Nachteil, dass ein zeitlicher Abstand zu Phosphatbindern eingehalten werden muss (eine Stunde vor und zwei Stunden nach Einnahme von	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vadadustat) (1). Diese Vorgabe ist für Patienten unter Dialyse schwer umzusetzen und könnte die Adhärenz stören. Laut IQWiG ist nicht auszuschließen, dass sich bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums ein Nachteil hinsichtlich der Transfusionsfreiheit für den Interventionsarm ergeben könnte. Aus Sicht der AkdÄ sollte sich die abschließende Beurteilung des Zusatznutzens auf die vom IQWiG geforderten Auswertungen stützen. Auf Basis der aktuell vorliegenden Daten folgt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Vadadustat nicht belegt ist.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Vadadustat bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, nicht belegt ist.	

Literatur

1. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG. Fachinformation "Vafseo 150 mg/300 mg/450 mg Filmtabletten"; Stand: April 2024.
2. Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Berlin; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048I_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf.
3. KDIGO 2024: Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; 105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
4. KDIGO 2012: Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(4).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1257 Roxadustat (renale Anämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A21-117 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Roxadustat_D-718.pdf (letzter Zugriff: 13. September 2024). Köln; 13.12.2021.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Evrenzo® (Roxadustat) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 13. September 2024); Amsterdam, 24.6.2021 EMA/CHMP/393136/2021; Procedure No. EMEA/H/C/004871/0000.
7. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation "Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten"; Stand: Juni 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII-Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Roxadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung). Berlin; 3.3.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_BAnz.pdf.
9. Brian M Ortmann. Hypoxia-inducible factor in cancer: from pathway regulation to therapeutic opportunity. *BMJ Oncology* 2024; 3(1):e000154. Verfügbar unter: <https://bmjoncologysite-bmj.vercel.app/content/3/1/e000154>.
10. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(5):378–89. doi: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Vadadustat (Vafseo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2024 eine Nutzenbewertung zu Vadadustat (Vafseo) von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG veröffentlicht. Vadadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten. Der G-BA legt Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sich in der Gesamtschau nach Abwägung der Vorteile im Endpunkt SUEs gegenüber dem Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Zusatznutzen zeige. Der Hersteller sieht im Dossier einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Vadadustat / Vafseo
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG reduziert in seiner Bewertung die Aussagesicherheit der beiden vorgelegten zulassungsbegründenden Studien aufgrund der Einschätzung, dass „<i>Übergreifend bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 [...] Die zur Ableitung eines Belegs notwendige Bestätigung (Replikation) von Ergebnissen durch eine zweite Studie ist in dieser Situation daher grundsätzlich nicht gegeben. Die mittels einer Metaanalyse maximal erreichbare Aussagesicherheit (Beleg) ist somit in der vorliegenden Situation reduziert.</i>“ (1) Die vorgelegten Studien stellen zum Zeitpunkt des Beginns des Nutzenbewertungsverfahrens die bestverfügbare Evidenz dar. Die Begründung des IQWiG, die Aussagesicherheit der Studien trotzdem herabzustufen ist nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Auch im Vergleich zu vergangenen Verfahren, in denen das IQWiG selbst Studien gebündelt und mittels Metaanalysen ausgewertet hat, obwohl diese Studien unabhängig voneinander waren (u.a. Addendum zur Nutzenbewertung von Daratumumab / A18-03 (2)). Für die vorgelegten Endpunkte sollte daher mindestens ein Hinweis auf beispielweise einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Das IQWiG bewertet in der Nutzenbewertung das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Herleitung der Zielpopulation als nachvollziehbar, merkt aber an, dass der vom pU veranschlagte Anteilswert für die untere Grenze der dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet ist, da die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
referenzierte Publikation nur die EBM-Ziffer 13602 (Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung einer dialysepflichtigen Person) heranzieht und somit „<i>aufgrund der Nichtberücksichtigung zusätzlicher EBM-Ziffern (u. a. 04562 und 13610) Patientinnen und Patienten, die Teil des Anwendungsgebietes sind, nicht aufgegriffen wurden.</i>“ (1) Da dialysepflichtige Patientinnen und Patienten vorübergehend bzw. dauerhaft an einer stark oder komplett eingeschränkten Nierenfunktion leiden, ist eine regelmäßige Dialyse notwendig. In der Publikation von Häckl et al wird als Einschlusskriterium eine ambulante Dialyse definiert. Die für das Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung werden in Deutschland in der Regel ausschließlich ambulant therapiert. (3) Somit liegt nahe, dass die Abrechnung mittels der EBM-Ziffer 13602 je Behandlungsfall je Quartal aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung die Prävalenz in Deutschland bereits treffend abbildet. Es bestehen keine Abrechnungsausschlüsse zwischen den genannten EBM-Ziffern (4). Potenzielle Unsicherheiten bezüglich einer fehlerhaften Dokumentation bleiben bestehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7723/2024-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vadadustat_D-1073.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Daratumumab - Addendum zum Auftrag A17-40. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2184/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_Addendum.pdf
3. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T 2021. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. Gesundheitswesen. 83(10): 818-28. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1330-7152>
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. EBM 2024/Q3 [online]. [Zugriff am: 19.09.2024]. URL: <https://ebm.kbv.de/>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Vadadustat

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2024
von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dr. Ammer

Herr Dr. Hellmann

Frau Dr. Barton

Herr Fischer

Angemeldeter Teilnehmender des **Nephrologischen Zentrums Villingen-Schwenningen:**

Herr Dr. Weinreich

Angemeldeter Teilnehmender des **Kuratoriums für Hemodialyse Erfurt:**

Herr Prof. Dr. Rosenberger

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Eckardt

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Zieschang

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pohl

Frau Bazarganipour

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Authmann

Herr Siegmeier

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Anhörungsmontag und beginnen mit Vadadustat zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. Es ist eine Markteinführung, und Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das vom pU vorgelegte Dossier und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als Einzelstellungnehmer aus dem klinischen Bereich Herr Professor Dr. Eckardt, Herr Professor Dr. Rosenberger und Herr Dr. Weinreich.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MEDICE Arzneimittel Pütter müssten anwesend sein Herr Dr. Dr. Ammer, Herr Dr. Hellmann, Frau Dr. Barton und Herr Fischer, für das Nephrologische Zentrum Villingen-Schwenningen Herr Dr. Weinreich, für das Kuratorium für Hemodialyse in Erfurt Herr Professor Dr. Rosenberger, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Eckardt – er fehlt noch –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Dr. Zieschang, für Bristol-Myers Squibb Frau Pohl und

(Frau Bazarganipour: Ich muss Frau Pohl leider krankheitsbedingt entschuldigen.)

Frau Bazarganipour, für Amgen Frau Authmann und Herr Siegmeier sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach machen wir unsere bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das von Ihnen?

Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE): Das darf ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Dr. Ammer.

Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, hier in der mündlichen Anhörung zu eröffnen. Mein Team MEDICE haben Sie schon kurz vorgestellt, Dr. Burkhard Hellmann für die Medizin, Maik Fischer für Market Access HTA, beide unterstützt von Dr. Jessica Barton. Mein Name ist Richard Ammer, Geschäftsführender Gesellschafter.

Vadadustat ist eine New Chemical Entity zur Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und der Erhaltungsdialyse mit symptomatischer Anämie, zugelassen von der EMA 2023 und 2024 auch von der FDA. Grundlage dieser Zulassung waren umfassende klinische Studien, Phase III an 7.800 Patienten, die sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu etablierten Erythropoese-stimulierenden Agenzien ESA belegen konnten. Die relevanten Unterschiede von Vadadustat im Vergleich zu Standard-ESA sind Ihnen wohl bekannt, aber nur kurz:

Die Behandlung mit ESAs ist eine Substitutionstherapie, das heißt biotechnologisch hergestelltes rekombinantes Epo wird als kühlpflichtiges Protein subkutan oder intravenös über Spritzen verabreicht, in der Regel niedrig dosiert, zu einzelnen Dialysesitzungen, Montag, Mittwoch, Freitag oder praktikabler und höher dosiert, einmal pro Woche oder gar alle zwei

oder vier Wochen, also eine Substitution von rekombinantem Epo, ähnlich dem körpereigenen Hormon bzw. Wachstumsfaktor, das Nierenkranke zu wenig herstellen. Aber spätestens seit Create and Acquire wissen wir, dass diese supraphysiologischen Konzentrationen auch Risiken mit sich bringen.

Vadadustat dagegen wird als Tablette einmal täglich eingenommen, erfordert keine Kühlkette, kein medizinisches Fachpersonal zur Applikation. Vadadustat bewirkt nun die physiologische, körpereigene Synthese von körpereigenem Epoetin in physiologischen Konzentrationen und verbesserte Eisenverwertung. Beides ist entscheidend, um selbst ausreichend rote Blutkörperchen, Erythrozyten, als Sauerstoffträger zu produzieren und damit den Hämoglobinwert entsprechend moderat ansteigen zu lassen.

Zum besseren Verständnis, wie der Wirkmechanismus funktioniert: In größeren Höhen auf den Bergen ist der Sauerstoffpartialdruck niedriger als im Tal oder auf Meereshöhe. Entsprechend ist in unserem Blut ein geringer Sauerstoffgehalt, das heißt Hypoxie. Unser Körper reagiert nun mit der Aktivierung des HIF-Stoffwechselweges, produziert den sogenannten HIF-Faktor, Hypoxie-induzierten Faktor, der unter Hypoxie stabil bleibt, weil der Abbau gehemmt wird. Aber zurück im Tal wird HIF unter normalen Sauerstoffbedingungen rasch abgebaut, nämlich durch das Enzym Prolylhydroxylase.

Genau da setzt Vadadustat an. Es blockiert dieses Enzym und lässt damit den körpereigenen HIF stabil und wirksam wie auf Bergeshöhe funktionieren. HIF, ein Transkriptionsfaktor, gelangt in den Zellkern und erhöht die Expression von Genen, die für die Sauerstoffversorgung des Körpers wichtig sind, führt zur HIF-Stabilisierung, ähnlich wie es in großen Höhen bei Hypoxie geschieht. Vadadustat macht also mit Ihnen Höhenttraining im Tal.

Im Gegensatz zu ESAs, die exogenes Erythropoetin zuführen, stimuliert Vadadustat die körpereigene Produktion von Epo durch die Aktivierung des Sauerstoff-Sensor-Pathways. Dieser Mechanismus steigert die Verfügbarkeit von Eisen im Körper, was zur effizienten Erythrozytenbildung führt. Diese physiologische Wirkweise unterscheidet Vadadustat von den traditionellen ESAs, die zu Recht als Standardtherapie angesehen werden, und so passt es genau heute: Vor fünf Jahren, 2019, ist dafür der Nobelpreis für Medizin vergeben worden, um diesen Mechanismus über HIF und deren Blockierung aufzudecken.

Zur Wirksamkeit: Zulassungsstudien sind in der Regel so konzipiert, dass sie entweder Superiority to placebo oder Non-Inferiority zu Standard machen. So ist es auch hier in dem Phase-III-Protokoll passiert, 7.800 Patienten, 3.800 davon Dialysepatienten, das sogenannte INNOVATE-Paket. Hier zeigt man klare Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ESA bezüglich Wirksamkeit, belegt anhand des Hämoglobinspiegels als anerkannter Parameter zur Beurteilung der Anämie. Auch in Bezug auf Verminderung oder Vermeidung von Erythrozyten-Transfusionen zeigen die Daten keine signifikanten Unterschiede, was verdeutlicht, dass Vadadustat zu den ESAs vergleichbar wirksam ist.

Bezüglich der Sicherheit, ein zentraler Aspekt in der Nutzenbewertung, die bei dieser multimorbiden und schwerkranken Patientenpopulation ein besonders wichtiger Aspekt ist: Hier zeigt Vadadustat signifikante Vorteile in der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – SUE – im Vergleich zu ESAs. Sowohl die Gesamtrate der Ereignisse als auch die Gesamtzahl schwerwiegender Ereignisse in der Systemorganklasse Herzerkrankung waren unter Vadadustat signifikant geringer. Hier meine ich insbesondere Vorteile bezüglich unerwünschter Ereignisse, Hyperkaliämie oder Verschlechterung Hypertonie. Hier gab es signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat. Das sind durchaus Nebenwirkungen, die

unter ESA-Behandlung häufig auftreten können. In der Gesamtschau weisen also die Unterschiede in den Nebenwirkungshäufigkeiten auf eine langfristige Verringerung des kardiovaskulären Risikos unter Vadadustat hin.

Abschließend noch kurz zu den praktischen Vorteilen, was einen Nutzen gerade für besondere Patientengruppen nahelegen kann: Ich nannte schon die intravenöse subkutane Verabreichung der ESAs versus orale Verabreichung Vadadustat und die damit gegebene Anwenderfreundlichkeit, auch, dass keine Kühlkette notwendig ist und die Lieferkette insgesamt weniger störanfällig wird. Bezüglich Versorgungssicherheit, gerade bei Patienten in der Heimdialyse, wohin, glaube ich, zukünftig der Trend gehen muss, wenn wir den Fachkräftemangel in der Hämodialyse sehen, können wir hier zeigen, dass in der Heimdialyse 20 Patienten von einer Kraft betreut werden können, während es eine Fachkraft in der Hämodialyse schafft, fünf Patienten zu betreuen.

Ich habe auch gelernt, Patienten an der Dialyse haben durchaus das Bestreben, zu verreisen. Reisende sind leichter zu führen, wenn sie eine orale Tablette mit sich führen können. Die Vorteile in der Applikation sind Ihnen klar, und ich habe mitbekommen, dass Patienten mit Entzündung profitieren können, hier gab es einzelne Case Reports und ganz besonders abschließend die Hyporesponder unter ESA, denn wir wissen, hohe Dosen führen nicht bei jedem Patienten zu einer ausreichenden Response. Die sogenannten Hyporesponder können von Vadadustat profitieren. Wir wissen seit Create Acquire Create, dass hohe ESA-Dosen durchaus Risiken wie Neoplasien bzw. thromboembolische Ereignisse mit sich bringen können.

Zusammenfassend: Vadadustat ist bezüglich Wirksamkeit zum Therapiestandard ESA nicht nur vergleichbar, sondern bietet patientenrelevante Verringerungen in Sachen schwerwiegender Nebenwirkungen. Diese Verbesserung der Sicherheit in Verbindung mit nicht unterlegener Wirksamkeit stellt aus unserer Sicht einen klaren Zusatznutzen dar, der die Behandlung der renalen Anämie voranbringen wird. – Vielen Dank. Zurück zu Ihnen, Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ammer, für diese Einführung. Ich habe zunächst zwei Fragen an die Kliniker. Sie haben zuletzt, Herr Dr. Ammer, die Patientinnen und Patienten adressiert, die dialysepflichtig sind und deshalb die erste Frage an die Kliniker: Wie sieht die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankungen aus? Gibt es aufgrund der Möglichkeit der oralen Einnahme Vorteile, wie sie Herr Ammer angesprochen hat, weil wir hier ohnehin davon ausgehen müssen, dass die Patientinnen und Patienten Dauerzugang haben bzw. regelmäßige Punktionen notwendig sind. Mir stellt sich die Frage, welchen Mehrwert die orale Einnahme möglicherweise hat. Ist ein möglicherweise notwendiger zeitlicher Abstand zu Phosphatbindern bei der Therapie mit Vadadustat, der dort notwendig ist, für Dialysepatienten vielleicht sogar ein Problem, weil es schwer umsetzbar ist und gegebenenfalls die Adhärenz stört? Das wäre die erste Frage bezogen auf die Dialysepflichtigen.

Die zweite, allgemeinere Frage: Welche Patientinnen und Patienten werden voraussichtlich von einer Behandlung mit dem neuen, oral zu applizierenden Wirkstoff profitieren können? Kann man hier irgendwie eine Clusterung vornehmen? Wer kann dazu etwas sagen? – Ich habe gesehen, Herr Doktor Zieschang von der AkdÄ hat sich gemeldet. Frau Teupen, Ihre Frage habe ich auf der Liste, aber ich würde zunächst diese Frage beantwortet haben. Herr Doktor Zieschang von der AkdÄ.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Ich würde es eher als Nachteil ansehen, dass es oral applizierbar ist. Wenn Sie es in die Maschine oder subkutan spritzen, dann ist es im Patienten sicher drin, und die Compliance bei der Tablettenlast der Patienten ist bekanntermaßen gering. Das heißt, ob die Patienten wirklich das einnehmen, was sie verordnet bekommen, ist fraglich. Darüber hinaus ist es kompliziert, das mit den Phosphatbindern einzunehmen, weil viele Patienten Phosphatbinder haben. Was Herr Ammer angesprochen hat: Der Vorteil beim fehlenden Ansprechen auf Epo ist eine Sache, die man sich gut vorstellen könnte, die in den Studien nur leider nicht untersucht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Doktor Zieschang. – Jetzt habe ich Herrn Professor Rosenberger und Herrn Dr. Weinreich.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Es gibt mit Sicherheit einige Patienten, die profitieren könnten, und andere, die nicht unbedingt davon profitieren, für die es zu kompliziert ist, aber die Patienten sind sehr unterschiedlich. Ich würde mich als Kliniker sehr freuen, wenn ich eine Alternative zu den konventionellen ESAs und auch eine Alternative zu dem Roxadustat habe, das wir im Moment haben. Das ist ein neuer Wirkmechanismus mit Vadadustat, der erst einmal das macht, was die ESAs auch gemacht haben, nur von innen heraus und nicht von außen appliziert. Ich habe viele Patienten in der Heimdialyse. Etwa ein Fünftel unserer Patienten hier sind entweder Peritonealdialyse-Patienten, die auf jeden Fall davon profitieren würden, dass sie die Tablette einnehmen, und Patienten, die Heimhämodialyse machen. Bei Patienten, die oft auf Reisen sind, entfällt die Kühlkette. Es gibt immer wieder Probleme, wenn wir Patienten von anderen Zentren haben, dass sie entweder ihre ESAs nicht mit oder nicht gekühlt haben. Dann schauen wir in die Kühlpackung, und es ist schon warm. Das geht natürlich nicht. Es sind viele Dinge, an die wir uns in den letzten 20 Jahren mit den konventionellen ESAs gewöhnt haben.

Aber wenn wir das hinterfragen, eine Tablette wäre in manchen Situationen schon günstiger und nicht nur günstiger und bequemer, sondern auch sicherer. Wenn die Kühlkette unterbrochen ist, können ESA-Antikörper entstehen, und das kann fatale Folgen haben. Das wäre ein Punkt, wo ich einen Vorteil von Vadadustat sehe. Wir haben jetzt konventionelle ESAs, wir haben Roxadustat. Bei Roxadustat gibt es durch die Strukturanalogie mit dem Schilddrüsenhormon bei manchen Patienten Veränderungen in den Laborwerten, die man, ehrlich gesagt, nicht so richtig einschätzen kann. Auf jeden Fall sind die Schilddrüsenwerte verändert, möglicherweise nicht mehr zu beurteilen und Vadadustat – das wurde inzwischen in einer Vergleichsstudie gezeigt – hat eine ausreichend unterschiedliche Struktur, sodass dieses Problem nicht auftaucht. Das heißt, wir hätten dann eine weitere Möglichkeit, unsere Patienten zu behandeln. Wir würden einen Patienten, der unter stabiler Therapie mit ESAs oder Roxadustat ist und keine Probleme hat, nicht umstellen. Aber Vadadustat bietet uns eine weitere Möglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenberger. – Herr Dr. Weinreich.

Herr Dr. Weinreich (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen): Ich kann mich den Ausführungen von Herrn Professor Rosenberger nur anschließen. Natürlich ist es wie oft im Leben nicht so, dass eine Größe allen passt, und so ist das auch bei der Verordnung dieser Substanzen. Das war von Herrn Ammer aus meiner Sicht richtig dargestellt worden. Wir haben in der Zukunft sicherlich schon den Trend mit mehr Selbstversorgung der Patienten. Die von Ihnen skizzierte Situation, Herr Professor Hecken, Hämodialyse, ist immer noch die Mehrzahl der Patienten, aber das wird sich vermutlich verändern, getriggert durch viele Dinge, die wir an dieser Stelle nicht beeinflussen können. Gerade für solche Leute – das ist auch gelebte Erfahrung – ist die Applikation dieser Medikamente durch eine Injektion häufig doch etwas umständlicher, traumatischer, unangenehmer als eine Tablette. Da ist es sicher attraktiv. Man hat wirksame Alternativen, die wir bislang in dieser Form nicht hatten, die jetzt über die HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren in den Markt kommen. Da sehe ich durchaus eine Indikation für

Substanzen wie Vadadustat, dass das im Handling einfacher ist, zuverlässiger, weil man auf Transport und Lagerung weniger genau achten muss. Die Punkte Einnahmetreue, Korrektheit, Abstand zum Phosphatbinder sind vorhanden, gelten aber auch für andere Medikamente. Das ist nichts, was für Dialysepatienten grundsätzlich vollkommen neu und ungewohnt ist. Das lässt sich sicher machen.

Die Frage, ob Patienten unter der Hämodialyse, die auf Erythropoetine der herkömmlichen Form nicht besonders gut ansprechen, mit den neuen Substanzen besser behandelt sind, denke ich, werden die Zukunft und die Erfahrungen in Einzelfällen zeigen. Das ist in der Tat in den Studien leider nicht klar genug adressiert worden. Dazu kann man jetzt noch nicht abschließend Stellung nehmen. Für bestimmte Patienten sehe ich in diesen Substanzen, in der oralen Applikation und dem einfacheren Handling durchaus Vorteile.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Weinreich. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben schon gesagt, dass die Anwendungsvorteile, die Applikationsart für die Patienten durchaus ein Vorteil sein kann. Es ist etwas schwierig, es gibt im AMNOG-Verfahren keine Nutzendimension dafür. Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Es wäre vielleicht hilfreich gewesen, die Lebensqualität zu erheben. Vielleicht können Sie einmal die Rationale nennen, wieso Sie darauf verzichtet haben. Das würde uns sehr interessieren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Herr Hellmann, bitte.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Frau Teupen hat absolut Recht. Wir haben im Rahmen des INNOVATE-Studienprogramms bei Dialysepatienten die Lebensqualität nicht erfasst. Das ist sicherlich ein Manko, das muss ich unumwunden zugeben. Auf der anderen Seite, denke ich, ist es so, dass wir eine Reihe anderer wirklich patientenrelevanter Endpunkte erhoben haben. Da wären auf der Wirksamkeitsseite die Hämoglobinspiegel, von denen man weiß, dass sie sehr eng mit Änderungen der Lebensqualität korrelieren, dann die Transfusionsfreiheit, was sicherlich auch ein sehr wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist, auch die Häufigkeit von MACE-Endpunkten, also kardiovaskuläre Komplikationen, sowie generell Nebenwirkungen. Nichtsdestotrotz, es bleibt das Manko, da gebe ich Ihnen völlig Recht, dass wir die Lebensqualität in den großen Pivotal-Studien nicht untersucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, möchten Sie das kommentieren?

Frau Teupen: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich habe gesehen, Professor Rosenberger hat sich dazu gemeldet, dann Frau Witt vom GKV-SV. Herr Professor Rosenberger.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Der Schwerpunkt waren die MACE-Ereignisse. Wenn es schlechter gewesen wäre als bei ESAs, hätte die Lebensqualität auch nicht geholfen, dann hätte man die Substanz nicht zugelassen bekommen. Anders als in den frühen Studien mit ESAs, wollte man jetzt keinen Anstieg des Hämoglobinwertes im Blut erreichen. Man weiß aus der Studie einer kanadischen Forschergruppe aus dem Ende der Fünfzigerjahre, die das untersucht hat, damals hatten die Patienten sehr niedrige Hb-Werte und kamen in zwei Schritten auf einen passablen und einen sehr guten Hb-Wert. Daraus kann man schließen, dass eine signifikante Veränderung der Lebensqualität erst zustande kommt, wenn man den Hb-Wert um zwei Punkte anhebt. Das ist schon recht viel.

Wenn wir in Deutschland oder in Europa eine Obergrenze von 12 Gramm pro Deziliter ansehen, im amerikanischen Bereich ist es mit 11 Gramm pro Deziliter sogar noch niedriger, wir können gar nicht, wollen gar nicht so hochspringen, dass wir da eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreichen. Lebensqualität ist auf der anderen Seite ein Thema, das immer mehr in den Vordergrund gerät. Klar, unsere Patienten wollen nicht nur

lange, sondern auch gut leben. Es ist aber nicht so einfach, das zu messen und im Gegensatz zu den MACE-Ereignissen, was auch schon schwierig ist, das auseinanderzuhalten, was wirklich mit der Therapie assoziiert ist und was nicht. Das sind sehr aufwendige Untersuchungen, und ich glaube, die Firma hat gut daran getan, dass sie das getrennt und sich erst einmal um die MACE gekümmert hat. Das ist die Voraussetzung, dass man dann die Lebensqualität überprüft. Ich glaube, das wäre ein nächster Schritt, dass man das sieht. Man weiß aus dem klinischen Alltag, dass sich Patienten beim Bücherlesen dann besser konzentrieren können, sie haben mehr Freude am Leben, sie nehmen mehr teil. Das sieht man schon, aber das sind Einzelfälle, das kann Ihnen jeder Kliniker bestätigen. Wenn man aber viele, sagen wir einmal mehrere Hundert Patienten, gegeneinander aufwiegt und sagt, ist es jetzt besser als ESA, das wird dann schwierig, aufwendig. Klar, das kann man machen, aber das stand bei diesen Zulassungsstudien nicht im Vordergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenberger. – Herr Dr. Weinreich, Sie haben Ihre Hand oben. Ist das noch die alte Wortmeldung oder eine neue?

Herr Dr. Weinreich (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen): Entschuldigung, das ist die alte Wortmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. Dann frage ich noch einmal Frau Teupen: Ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Witt vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine allgemeinere Frage hinsichtlich dessen, wie die Patienten im Anwendungsgebiet behandelt werden, also symptomatische Anämie infolge einer chronischen Nierenerkrankung. Bekommen alle Patienten bereits eine ESA-Therapie, oder ist es so, wie die AkdÄ gesagt hat, dass es auch Patienten gibt, die nicht ESA-vorththerapiert sind, Patienten, die ESAs bekommen und auf ESAs bereits unzureichend angesprochen haben? Ich hätte gerne etwas detaillierter aufgedrösel, wie die Patienten tatsächlich behandelt werden und wann ein Switch der Therapie erfolgt. Vielleicht können Sie auch prozentuale Angaben machen, wie viel Prozent der Patienten ESAs bekommen, wie viele nicht und wie viele auf ESAs versagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Wer kann darauf eine Antwort geben oder möchte es? – Herr Doktor Hellmann, bitte.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Ich möchte mit dem letzten Punkt beginnen, nämlich dem Anteil der Patienten, die unter Dialysebehandlung eine ESA-Therapie bekommen. Dieser Anteil dürfte etwa bei 80 Prozent aller dialysierten Patienten liegen. Zum Anteil der Hyporesponder unter diesen ESA-behandelten Therapien ist es etwas schwierig, weil es keine einheitlichen Kriterien für die Definition einer ESA-Hyporesponse gibt. Aber der Anteil dieser Patienten dürfte etwa bei 10 bis 20 Prozent der ESA-behandelten Patienten liegen. Im Hinblick auf die klinische Indikationsstellung kann vielleicht ein Kliniker Stellung beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die haben sich auch schon gemeldet. Herr Professor Rosenberger und Herr Dr. Weinreich haben sich gemeldet. Herr Rosenberger ist gerade weg, dann würde ich mit Herrn Dr. Weinreich anfangen. Herr Rosenberger hat die Hand oben, sitzt aber nicht am Mikro.

Herr Dr. Weinreich (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen): So würde ich das auch sehen. Wir haben sicherlich eine Abdeckung von gut und gerne um die 90 Prozent aller Patienten, die in irgendeiner Form eine Anämie-Therapie an der Dialyse brauchen und bekommen, in der Regel bisher überwiegend mit konventionellen Erythropoetinen oder langwirksamen Erythropoetinen oder auch zunehmend mehr mit Hilfsstabilisatoren. Zur Frage der Umstellung: Es ist tatsächlich so, wie Herr Hellmann sagt, es gibt keine klaren Leitlinien und Regeln. Im Alltag wird man einen Patienten als Epo-resistent ansehen und dann zu einer

Umstellung greifen. Wenn man sich wünscht, dass man eine klare statistischen Aussage treffen und sagen kann, wie viele es sind, neige ich dazu zu sagen, Herr Hellmann, 20 Prozent halte ich dann doch für sehr pessimistisch oder aus Ihrer Sicht vielleicht für optimistisch.

Aber in der Größenordnung von 10 Prozent aller Patienten muss man davon ausgehen, dass sie sehr hohe Dosen Erythropoetine brauchen, um mit ihrer Hämoglobin-Korrektur halbwegs in einen vernünftigen Bereich zu kommen. Da ist man dann in den Größenordnungen, die wir aufgrund der Erfahrungen, die wir in den Studien gemacht haben, nicht gerne sehen, wo man versucht hat, möglichst eine Normalisierung der Hämoglobin-Werte zu erreichen, was in der Regel bei vielen Patienten nur auf Kosten von sehr hohen Erythropoetin-Dosen ging und man trotzdem nicht ans Ziel gekommen war und außer Nebenwirkungen im Grunde nicht viel Positives gesammelt hat.

Das heißt, es gibt einen Anteil von Patienten, die nicht davon profitieren und die möglicherweise unter den dann erforderlichen sehr hohen Dosen mehr kritische Nebenwirkungen entwickeln, weshalb man dann sagt, man will nicht darüber hinausgehen. Da, denke ich, sind 10 Prozent ein Bereich, mit dem man rechnen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weinreich. – Jetzt Herr Dr. Zieschang von der AkdÄ, dann Herr Professor Rosenberger. Er ist wieder im Bild zu sehen. Herr Zieschang, bitte.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Wenn man sagt, dass es außer der Kühlkette keine großen Unterschiede gibt und oral und subkutan, dann hätte man sich gerade von diesen 10 Prozent Patienten, die auf Epo nicht ansprechen, erhofft, dass sie besser auf Vadadustat oder andere Medikamente dieser Art ansprechen. Es ist schade, dass das nicht getrennt untersucht wurde, denn gerade da hätte man einen Zusatznutzen nachweisen können, wenn es positiv verlaufen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Zieschang. – Herr Professor Rosenberger.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Das kann man natürlich bedauern, aber jeder, der Studien gemacht hat, weiß, dass es gerade eine Klientel ist, die man nicht gerne in den Zulassungsstudien hat. Das gilt, glaube ich, für alle Substanzen, die an die Zulassungstür klopfen. Man will sicher erst einmal die Patienten versorgen, die die Mehrheit darstellen. Diese 10 Prozent kann ich ebenfalls bestätigen. Genauso kann man sagen, dass gut 10 Prozent keine ESAs oder Roxadustat benötigen. Diese 10 Prozent sind unsere Sorgenkinder, und hier ist die Besonderheit bei Vadadustat – Man muss wissen, wir alle hier, die nicht dialysepflichtig sind, haben morgens etwa 4, 5 Uhr eine kleine Spitze des körpereigenen Epos. Das macht einen kleinen Sprung nach oben, aber nur einen ganz kleinen Sprung, und das reicht vollkommen aus, um unsere Blutbildung in Gang zu halten. Wir brauchen für die Blutbildung diese roten Blutkörperchen. Der Prozess ist sehr lang, bis die fertiggebacken sind, sage ich einmal salopp, und in dieser Zeit darf der Epo-Spiegel in unserem Körper nicht unter eine Schwelle fallen. Er muss nicht besonders hoch sein, sondern auf einem mittleren Niveau gehalten werden.

Was machen wir jetzt dreimal die Woche mit unseren Dialyse-Patienten? Die bekommen jeweils eine zu hohe Dosis, damit der Tag ohne Verabreichung überbrückt wird. Insofern kann man jetzt beklagen, mit Vadadustat ist es etwas unbequemer, man muss jeden Tag eine Tablette einnehmen. Das ahmt am besten den physiologischen Vorgang nach und hilft uns – das sieht man auch, man hat es Head-to-Head verglichen –, für denselben Effekt auf den Hb deutlich geringere Epo-Spiegel im Körper aufzubauen.

Aus den großen Studien mit ESAs kann man herleiten, dass die Patienten, die hohe Dosen brauchen, diejenigen sind, die am Ende auch die MACE-Ereignisse bekommen, und das Heimtückische ist, diese Ereignisse sind sechs, neun, manchmal zwölf Monate hinterher. Das

heißt, man freut sich, dass man einem Patienten den Hb-Wert mit sehr hohen Dosen angehoben hat, und in zwölf Monaten bekommt er einen Herzinfarkt. Ja, da mussten wir Nephrologen auch erst einmal eine Lernkurve hinlegen. Da verspricht uns Vadadustat – – Das kann man aber sicherlich nicht in einer Zulassungsstudie machen, weil diese Patienten da nicht repräsentiert sind. Die würden so eine Streuung in die Ergebnisse hineinbringen, das ist nicht gut. Man muss diese spezielle Klientel noch einmal in Studien adressieren, um zu schauen, ob diese Theorie stimmt. Wir kennen alle Einzelfälle, wo das gewirkt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenberger. Jetzt frage ich Frau Witt: Frau Witt, Nachfrage, Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Frage beantwortet, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön.

Frau Preukschat: Ich würde gerne noch einmal auf die Daten zurückkommen, die wir nun für die Nutzenbewertung vorliegen haben. Wir haben mit der Nachreichung des pharmazeutischen Unternehmers verwertbare Daten für die Transfusionsfreiheit erhalten. Er hat dort unsere wesentlichen Kritikpunkte adressiert, und wir sehen sowohl beim RR als auch in der HR-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beim HR sehen wir einen knapp nicht statistisch signifikanten Effekt zum Nachteil von Vadadustat.

Dennoch ist auch mit diesen Daten die komplette Nutzenseite der Fragestellung, die wir haben, für unsere Nutzen-Schaden-Abwägung nur begrenzt sichtbar. Wir haben auf der Nutzenseite die Hb-Endpunkte, die wir als Laborwerte, nicht als patientenrelevante Endpunkte in unserem Verfahren heranziehen. Die Transfusionsfreiheit ziehen wir heran, stellvertretend für die damit verbundenen langfristigen Folgekomplikationen. Aber Endpunkte, die wir uns gewünscht hätten – – Die Lebensqualität ist schon gefallen, zusätzlich hätten wir uns gewünscht, dass die anämiebedingte Symptomatik durch Patient-Reported Outcomes abgebildet wird, zum Beispiel die Fatigue. Dies ist leider in den Studien nicht passiert. Dadurch hätte man sicherstellen und untersuchen können, wie sich die doch durchweg etwas niedrigeren Hb-Werte unter Vadadustat auf die Patienten auswirken. – Das einmal vorweg.

In dieser Datenkonstellation, wo wir keine Daten zur Lebensqualität haben, wenige zur Morbidität, ist es für mich nicht vorstellbar, dass wir auf der Basis eines so geringen Effekts bei den SUE insgesamt zu einem Zusatznutzen kommen. Wir haben auch, darüber ist noch nicht gesprochen worden, diesen deutlichen beträchtlichen Nachteil bei Abbruch wegen UE. Das heißt, abseits jeder Diskussion ist es für mich in dieser Gesamtkonstellation nicht denkbar, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Ich habe noch eine Frage an die Vertreter von der AkdÄ. Sie haben in Ihrer Stellungnahme einen interessanten Punkt angemerkt, nämlich dass im Kontrollarm der Studie entgegen der Fachinformation zu dem Darbepoetin keine Dosisreduktion bei einem Hb-Anstieg von mehr als zwei Gramm pro Deziliter über vier Wochen vorgesehen war. Dieses Vorgehen widerspricht den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie. Es kann das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöhen, auch für kardiovaskuläre Ereignisse in der Kontrollgruppe. Ich würde Sie bitten, auszuführen, welche Unsicherheiten Sie in dieser nicht fachinformationskonformen Dosierung von Darbepoetin sehen.

In diesem Kontext möchte ich anmerken, das ist für uns auch deshalb wichtig, weil wir einen Effekt in der SOC-Herzerkrankung zugunsten von Vadadustat sehen, der den SUE-Effekt zugunsten von Vadadustat maßgeblich treibt. Das sieht man in den Ergebnissen. In dem Zusammenhang ist auch interessant, dass man eine Imbalance zur Baseline in einem wichtigen Risikofaktor sieht, und zwar haben wir mehr Patienten mit der Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung im Kontrollarm als im Interventionsarm. Aber das einmal zur Seite gestellt. Nun bitte die Antwort der AkdÄ auf meine Frage zur nicht adäquaten Dosierung von Darbepoetin und den möglichen Konsequenzen dessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer macht das für die AkdÄ? – Herr Zieschang, bitte.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Im Prinzip steht in der Fachinformation, dass es in der Art reduziert werden soll, wie es dort geschrieben wurde. Es ist klar, dass ein überschießendes Ansprechen auf Epo zur erhöhten Rate von thromboembolischen Ereignissen führt und deshalb Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, dass das nicht passiert. Jetzt ist die Frage, wie häufig das eine Rolle gespielt hat. Das weiß ich nicht, aber dass das nicht in der Studienanlage steht, ist erst einmal komisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rosenberger, Sie haben die Hand oben.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Ich war jetzt überrascht. Mir war das nicht bewusst. Ich habe selber an einer Studie teilgenommen und ich glaube, allen ging es so wie mir. Wir kennen die Unwägbarkeiten der ESA-Therapie und wie man sich da zu verhalten hat. Dieser Anstieg von mehr als zwei Gramm pro Deziliter ist schon seit vielen Jahren in allen Köpfen. Diese Studie hatte größtenteils Patienten, die umgestellt wurden. Ich vermute, dass es deshalb nicht ins Protokoll hineingeschrieben wurde, weil diese Patienten als sehr stabil galten, da musste man den Hb nicht anheben und sagen, Moment mal, nimm den Fuß vom Gas, jetzt bist du zu schnell, sondern das waren Patienten, die größtenteils umgestellt wurden. Es waren nur ein paar hundert Patienten inzident, bei denen es um eine Korrektur ging, sondern hier ging es um eine Umstellung von einer stabilen Darbepoetin-Dosis oder ESA-Dosis auf Vadadustat. Ich glaube, das wurde nicht berücksichtigt. Aber die Durchführung kann ich mir nicht vorstellen. Das ist bei uns Nephrologen so im Fleisch und Blut. Man sieht es auch an den Hb-Werten. Die Hb-Werte waren noch stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt hat sich Herr Dr. Hellmann vom pU gemeldet, danach wieder Frau Preukschat. Herr Dr. Hellmann.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Tatsächlich war es so, dass der Dosieralgorithmus in den beiden INNOVATE-Studien sowohl sehr eng an den Fachinformationsinformationen zum Darbepoetin als auch den Informationen aus den Vorstudien, meist Phase-II-Studien zum Vadadustat orientiert war. Im Hinblick auf die klare Begrenzung der durch Frau Preukschat angesprochenen Empfehlungen hinsichtlich einer überschießenden Hb-Reaktion ist es schwer vorstellbar, dass die Prüfarzte an dieser Stelle anders gehandelt haben, als im Rahmen einer überschießenden Hb-Reaktion tatsächlich eine Dosisreduktion vorzunehmen. Wenn ich mir die Hb-Verläufe und die Standardabweichung bei der inzidenten und prävalenten Studie anschau, dann sehe ich im Bereich der Titrationsphase keine vergrößerte Standardabweichung, weder für Darbepoetin noch für Vadadustat im Vergleich zu der Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hellmann. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank für die Ausführungen. Nach meiner Information war es so, dass nur rund ein Viertel der Patienten im Kontrollarm vorher bereits auf dem Darbepoetin war. Alle anderen wurden nach meiner Information von einem anderen ESA auf Darbepoetin umgestellt. Das muss man im Kontext der Dinge, die wir gerade diskutiert haben, berücksichtigen.

Ich habe jetzt noch eine Anschlussfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Tat war es so, dass es im Studienprotokoll in den ersten zwei Jahren keine Dosierungsvorschriften gab. Diese aus Sicht der AkdÄ kritischen Passagen, die wir gerade diskutiert haben, wurden erst in der dritten Protokollversion aufgenommen. Vorher gab es ein webbasiertes System, in dem die Vorgaben der Fachinformation implementiert sein sollten. Die Verwendung dieses Systems wurde aber ab Beginn 2018, war es, glaube ich, aufgrund von Fehlfunktionen eingestellt. Hier scheint es Probleme gegeben zu haben. Vielleicht können Sie dazu nochmals

ausführen und auch dazu, wie wir sicher sein können, dass es in den ersten zwei Jahren keine Dosierung entgegen der Zulassung bzw. der Leitlinienempfehlung, insbesondere im Kontrollarm, gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Hellmann, bitte.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Tatsächlich war es so, dass es in den ersten zwei Jahren ein webbasiertes automatisiertes System für die Dosistitration gab. Es ist richtig, dass nach zwei Jahren, Mitte 2018, dieses webbasierte System wegen einzelner Probleme geändert werden musste. Ich muss mich an dieser Stelle noch einmal darüber informieren, was tatsächlich die konkreten Hintergründe waren. Wir können im Nachhinein sicherlich dazu Stellung nehmen. Im Moment kann ich die genauen Gründe dafür nicht benennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Wir wären durchaus daran interessiert, im Nachhinein noch weitere Informationen dazu zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haben Sie weitere Fragen, Frau Preukschat?

Frau Preukschat: Nein. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt sehe ich Herrn Professor Rosenberger.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Ich kann Ihnen sagen, ich habe an dieser Studie teilgenommen, und als Studienarzt habe ich von diesen Problemen nichts erfahren. Ich weiß andererseits, dass es bei dieser Art von Studien immer wieder zu technischen Unwägbarkeiten kommt, das ist fast schon inbegriffen, und dass man immer während der Fahrt praktisch versucht, das anzupassen. Das machen die Study-Nurses und im Hintergrund die fleißigen Lieschen. Das kommt immer wieder. Das sind technische Systeme, die sehr anspruchsvoll sind. Es passiert immer wieder bei allen Studien, dass man ein System austauschen oder ändern muss.

In jedem Zentrum gab es ein Hb-Messgerät, die ausgehändigt wurden. Jeder hatte ein spezielles zertifiziertes Gerät. Jeder Patient hat bei den Studienvisiten vor Ort eine Hb-Kontrolle gehabt. Das ist das tägliche Brot eines Dialysearztes. Für uns war das nichts Besonderes. Wir haben uns genau so verhalten, wie wir sonst mit den Nicht-Studienpatienten vorgegangen wären. Das entsprach sehr dem normalen Vorgang eines Dialysepatienten. Da etwas zu konstruieren, dass da ein Bias hineingekommen ist – ich sehe das nicht so. Ich habe viele Patienten in der Studie gehabt. Aus meiner Sicht hatte das keinen Einfluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenberger. – Frau Preukschat noch einmal.

Frau Preukschat: Wenn wir noch Zeit haben, hätte ich eine weitere Frage. Wir haben über den Nachteil bei den Abbrüchen wegen UE gesprochen, was schon auffällt, wenn man sich die Daten anschaut, nicht nur die Abbrüche wegen UE, sondern auch die Abbrüche aufgrund von Patientenwunsch, die Abbrüche auf Empfehlung des Prüfarztes, dass die insgesamt absolut sehr hoch liegen und durchweg höher im Vadadustat-Arm. Vielleicht können sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die an der Studie beteiligten Kliniker dazu ausführen, welche Erklärungsansätze es für diese doch insgesamt hohen Abbruchraten unter Vadadustat gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Hellmann vom pU hat sich als erstes gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Es ist tatsächlich so, dass die Abbruchraten wegen UE unter Vadadustat signifikant größer waren als beim Darbepoetin. Gleichwohl möchte ich an der Stelle vielleicht einordnend hinzufügen, dass die absolute Rate dieser Therapieabbrüche mit gut 5 Prozent doch vergleichsweise gering war. In der Regel handelte es sich hier um gastrointestinale Nebenwirkungen. Das waren in der Regel keine schwerwiegenden

Ereignisse. Deshalb hat das IQWiG diese Abbrüche auch nicht der Kategorie „schwerwiegende Gründe“ attribuiert.

Auf der anderen Seite kann man zugunsten von Vadadustat anführen, dass der Anteil Darbepoetin-vorbehandelter Patienten ein Viertel betrug. Das bedeutet aus meiner Sicht, dass ein Viertel aller Patienten die Kontrollmedikation gut vertragen hat, sonst wären sie zum Zeitpunkt des Screenings nicht mit Darbepoetin behandelt gewesen. An der Stelle hat man schon einen klaren Bias zugunsten des Kontrollpräparates, der immerhin bei einem Viertel aller behandelten Patienten vorgelegen hat. Vor dem Hintergrund, der doch mit 5 Prozent vergleichsweise geringen Rate an Therapieabbrüchen wegen UE unter Vadadustat könnte das schon ein wesentlicher Grund für die beobachteten Unterschiede gewesen sein.

Um das Ganze gegen die Verbesserung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu wägen: Hier waren es fast 90 Prozent der Patienten, die im Rahmen der INNOVATE solche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hatten. Selbst geringe Unterschiede – die betrugen in diesem Fall 4 Prozent zugunsten von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin – wiegen schon alleine diese 4 Prozent mehr Therapieabbrüche von unerwünschten Ereignissen unter Vadadustat auf. Wohlgedacht, hierbei handelt es sich nicht um schwerwiegende Ereignisse. An der Stelle möchte ich doch sagen, dass die Gesamtreduktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Vadadustat-Therapie stärker zu gewichten sein sollte als diese erhöhte Rate von Therapieabbrüchen unter UE.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hellmann. – Als Nächstes habe ich Herrn Weinreich und danach Frau Barton.

Herr Dr. Weinreich (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen): Auch noch kurz zu dem Thema Gewichtung der geschilderten Nebenwirkungen, die in den Einzelfällen zu einem Therapieabbruch geführt haben: Ich würde mich in dem Fall Herrn Dr. Hellmann anschließen. Die Gründe, warum Patienten oder Ärzte die Behandlung umgesetzt oder abgesetzt haben, waren in der Regel für den Patienten unangenehm, aber nicht bedrohlich. Etwas anderes ist es, wenn man sich die Sache bei den Nebenwirkungen, schwerwiegenden Nebenwirkungen anschaut, die erfasst worden sind, die eher ein wenig zugunsten von Vadadustat in den Studien ausgegangen sind, die für die langfristige Patientenperspektive von deutlich größerer Bedeutung sind. Natürlich ist es so, wenn Sie eine Medikation bekommen, die Sie nicht vertragen, weil sie Ihnen gastrointestinale Unannehmlichkeiten bereitet, dann werden Sie sie vielleicht nicht einnehmen. Wir haben therapeutische Alternativen, die man in dem Fall einsetzen würde. Aber das ist aus Sicht des Anwenders und, ich glaube, auch des Patienten nichts, wo man sich große Sorgen machen müsste, dass es sich für die Prognose der Patientinnen und Patienten um dramatische Nebeneffekte gehandelt hat, zumal man im Kopf haben muss, im Gegensatz zu den meisten Studien, wie man sie sonst idealerweise hat, sind das doppelt geblindete Studien. Das heißt, der Patient weiß überhaupt nicht, was er hat.

Es ist dann schwieriger zu sagen, ich bekomme das neue Zeug, und der Skeptizismus gegenüber Therapien, die man nicht kennt, ist gern auch mal etwas höher. Das muss man schon sagen. Nicht umsonst hat man dieses Prinzip der Verblindung, das wissen Sie, damit man diese Sachen ausräumt, was an der Stelle schwierig machbar war und was man als Alltagserfahrung in der Umstellung durchaus kennt, wenn man kommt und sagt, wir ändern jetzt etwas. Selbst wenn Patienten nicht hochzufrieden oder glücklich mit irgendeiner Therapie sind, erlebt man es immer wieder, wenn man kommt und sagt, den Spatz kennst du jetzt. Ich habe hier die Taube auf dem Dach, die kann ich dir anbieten. Ach, lieber nicht, um das mal bildhaft zu sagen. Das spielt wahrscheinlich ein Stück weit in solche Sachen hinein. Ich glaube schon, dass man das berücksichtigen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weinreich. – Frau Barton vom pU, danach Frau Preukschat und Frau Witt. Bitte schön, Frau Barton.

Frau Dr. Barton (MEDICE): Entschuldigen Sie bitte, ich habe leichte Verbindungsprobleme. Ich möchte Herrn Dr. Hellmann und Herrn Weinreich nur zustimmen. Beide Punkte, die genannt wurden, sprich: zum einen die Vorbehandlung mit Darbepoetin als auch das offene Studiendesign, haben Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial und damit auf die Aussagesicherheit des Endpunktes der Therapieabbrüche aufgrund von UE. Dem gegenüber steht nach unserer Überzeugung aber eine hohe Aussagesicherheit in Bezug auf die positiven Ergebnisse bei den SUE. Diesbezüglich gab es zunächst im Rahmen der Nutzenbewertung einige Unsicherheiten aufseiten des IQWiG, die wir aber im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme anhand der nachgereichten Daten ausräumen konnten, da wir gezeigt haben, dass selbst bei dem kleinen Anteil der eventuell subjektiv betrachteten oder subjektiv eingeordneten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, dass auch ohne diese Betrachtung hier signifikante Vorteile gezeigt werden können. Also sollten abgesehen von den genannten Punkten auch die Unterschiede in der Aussagesicherheit berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Barton. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Rosenberger, dann Frau Preukschat und Frau Witt.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Es gibt keine perfekten Studien. Alle Studien mit den HIF-Stabilisatoren haben einen Nachteil. Die haben in dem Vadadustat-, Darbepoetin-, Roxadustat-Arm jeweils Eisen oral eingesetzt und nur sehr restriktiv Eisen i.v. Das heißt, so wie diese Studie jetzt gemacht wurde, das war vor der wichtigen Pivotal-Studie, die gesagt hat, wir sollten Eisen i.v. eher großzügig geben als restriktiv, spiegeln all diese Studien nicht unsere Wirklichkeit. In dem Darbepoetin-Vergleichsarm haben also keine Patienten orales Eisen gehabt und in dem Interventionsarm mit Vadadustat etliche Patienten orales Eisen. Jeder, der orales Eisen eingenommen hat, weiß, dass ein signifikant hoher Anteil an Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen hat. Wir können also nicht wirklich sagen, ob das Vadadustat-GI-Symptome oder orales Eisen-GI-Symptome waren. Das ist sicher ein Nachteil all dieser Studien mit HIF-Stabilisatoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenberger. – Frau Preukschat, dann Frau Witt.

Frau Preukschat: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich wollte noch einmal kurz auf den SUE-Effekt zu sprechen kommen. Es ist richtig, dass der pU in seiner Stellungnahme versucht hat, mit einer Sensitivitätsanalyse, die wir uns noch im Detail anschauen werden, einen Teil unserer Kritik zu adressieren. Dennoch ist es so, dass wir hier eine weitere Unsicherheit wie die unsystematische Nachbeobachtung haben. Ich habe auch schon die Ungleichheit in den Baseline-Charakteristika erwähnt, über die Dosierungsproblematik bezüglich Darbepoetin haben wir auch schon gesprochen.

Auf der anderen Seite stehen diese Abbrüche aufgrund von UE, und die sind aus unserer Sicht auch nicht wegzudiskutieren. Wenn man in einer Studie, wie man es hier getan hat, eine indikationslose Umstellung untersuchen will, dann kann man nicht mit dem gleichen Argument später diese Effekte wegzudiskutieren. Es ist noch nicht auf meine Frage geantwortet worden. Ich hatte nicht nur auf die Abbrüche wegen UE abgezielt, sondern auch auf die anderen Abbrüche, Abbrüche aufgrund von Patientenwunsch, Abbruch aufgrund von Empfehlungen durch den Prüfarzt, wo wir unter Vadadustat durchweg höhere Abbruchraten sehen, die sich insgesamt doch zu einem beträchtlichen Ausmaß aufaddieren. Darauf hätte ich gerne noch eine Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Rosenberger.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Wie gesagt, das war keine Double-Blind-Studie, sondern das war offen. Die Patienten wussten entweder, ich muss nichts tun und bekomme das ESA über die Maschine. Viele Patienten schlafen in der Dialyse und bekommen es nicht mit. Es ist psychologisch ganz anders, wenn der Patient selber die Tablette

einnehmen muss und sie zwei Jahre in einer Studie sind ... (akustisch unverständlich) bei jeder Visite. Da behauptet zum Beispiel eine Patientin, ich bekomme von dem Metamizol Durchfall, das Sie mir verschrieben haben. Sie nimmt seit vier Wochen Metamizol und sie nimmt noch Lactulose. Patienten stellen gerne mal einen Zusammenhang zu einem Eingriff oder einer Tablette her, der einer Überprüfung nicht standhält. Als Prüfarzt versucht man, den Patienten das zu erklären, aber wir haben auch Patienten, die dann voll davon überzeugt sind, auch wenn es sehr wahrscheinlich nicht stimmt, dass eine gewisse Maßnahme für sie schlecht ist.

Wie gesagt, in dem Interventionsarm war die Maßnahme deutlich. Sie müssen die Tablette einnehmen. Im anderen Arm haben es viele nicht wahrgenommen bzw. wenn sie es schon jahrelang bekommen haben, dann war es für sie normal. Insofern wundert es mich nicht, dass die neue Tablette und die Skepsis gegenüber allem Neuen dazu geführt haben, dass – Es hätte mich eher gewundert, wenn es wegen Bagatellsituationen nicht mehr Abbrüche gegeben hätte. Es wurde nicht abgebrochen, weil sie schwere Nebenwirkungen oder kardiovaskuläre Ereignisse hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hellmann auch zu dem Komplex.

Herr Dr. Hellmann (MEDICE): Ich kann mich den Ausführungen von Professor Rosenberger nur anschließen. Ich sehe das Hauptproblem auch im offenen Studiendesign, was in Absprache mit den Zulassungsbehörden aus Gründen der sehr unterschiedlichen Dosierregime und der daraus resultierenden möglichen Probleme für die Patientensicherheit getroffen werden musste. Aber es ist tatsächlich so, dass bei einem neuen oralen Medikament im Vergleich zur Gabe eines bekannten Wirkstoffs bei intravenöser Gabe, speziell im Bereich der Hämodialyse, Ressentiments seitens der Patienten entstehen können, die weniger mit dem Applikationsweg als vielmehr schlicht der Neuigkeit des Therapieansatzes im Zusammenhang stehen können. Das lässt sich im Nachhinein jetzt schwer differenzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Witt vom GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Eine kurze letzte Frage zur Rolle der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten. Vielleicht kann man die ganz schnell beantworten. Welche Patienten sind es vor allem, die hier Transfusionen benötigen? Gehe ich recht in der Annahme, dass das die sind, die auf ESA unzureichend ansprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rosenberger.

Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Heimdialyse Erfurt): Transfusionen sind eine absolute Seltenheit. Eine Konstellation ist, wenn der Patient zum Beispiel im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes Blut verliert und unter eine gewisse Schwelle gerät, wo man sich als Kliniker dann unwohl fühlt. Wir haben so eine Schwelle von etwa sieben Gramm pro Deziliter. Wenn der Patient noch kardiovaskuläre Ereignisse hatte und jetzt frisch operiert ist, dann reden manche von acht Gramm pro Deziliter. Das ist keine klare Entscheidung, das ist ein Bauchgefühl. Man schaut sich den Patienten an, wenn die schlecht auf ESA ansprechen. Aus manchen ist nicht mehr als ein relativ niedriger Hb herauszuholen. Transfusionen sind sehr selten, meistens wenn es irgendein Ereignis gab. Entweder ist er akut krank geworden, hat Blut verloren, aber ein nicht so langsamer Abfall ist meistens gut abzufedern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, reicht das?

Frau Dr. Witt: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen. Herr Dr. Ammer, machen Sie das wieder?

Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE): Vielen Dank, Professor Hecken. Vielen Dank an alle Beteiligten, insbesondere die Kliniker. Meine Aufgabe ist es, hier ein mittelständisches Haus mit der Produktion in Deutschland zu vertreten und dies für 1.200 Beschäftigte am Leben zu erhalten,

aber insbesondere als Mediziner den Therapeuten Optionen für eine individualisierte Therapie und ein optimiertes Patientenmanagement anzubieten. Das erklärt auch den Schritt hin zum NCE, zur Innovation, auch aus der Erfahrung, dass man mit Schrittinnovationen recht schnell im Festbetragssystem oder in der Substitution mit Generika aus Fernost landet.

Wir haben uns wirklich bemüht, hier ein Nutzendossier zu erstellen, das im Vergleich zu Roxadustat eine zVT ESA in den Fokus nehmen kann, weil die Phase-III-Studien dementsprechend aufgesetzt waren. Mein Dank gilt dem HTA-Team, das 5.400 Seiten erstellt hat, 2.000 Seiten davon Statistik, deutlich aussagekräftiger als das von Roxadustat. Deshalb möchte ich, dass Maik Fischer das Schlusswort hat, weil er sich das letzte Jahr für diese Sache so engagiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön, Herr Fischer.

Herr Fischer (MEDICE): Danke schön, Herr Dr. Ammer. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir bedanken uns noch einmal bei allen Beteiligten für die spannende und lebhafte Diskussion, die wir heute geführt haben. Ich bin mir sicher, wir konnten im Rahmen dieser Anhörung die eine oder andere Unklarheit beseitigen. Ich denke, die heutige Diskussion in dieser Form wurde vor allem dadurch ermöglicht, dass im Vorfeld der Bewertung geeignete Studiendaten mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt wurden, die insgesamt den hohen methodischen Anforderungen an diese Bewertung standhalten. Die Bewertungen der beiden dargestellten Studien liefern in ihrer Gesamtschau ein klares Bild.

Vadadustat zeigt im Vergleich zum Therapiestandard ESA deutliche Hinweise auf eine verbesserte Sicherheit, während die Wirksamkeit als nicht unterlegen gilt. Besonders bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen sich mehrere Vorteile von höchster Patientenrelevanz. Diese wurden durch die IQWiG-Nutzenbewertung bestätigt, und daher beanspruchen wir auch weiterhin einen geringen Zusatznutzen für Vadadustat.

Gemeinsam mit den praktischen Vorteilen wie der schmerzfreien Anwendung durch die orale Darreichungsform und dem einfachen Dosierungsschema mit insgesamt wenig Titrationsschritten sind wir der festen Überzeugung, dass Vadadustat auch in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutsame Therapieoption für schwerkranke Patientinnen und Patienten darstellen wird; denn der Bedarf an neuartigen und sicheren Alternativen in diesem Anwendungsgebiet ist groß. Zu guter Letzt bedanken wir uns herzlich für die Gelegenheit, dass wir uns hier und heute zu dieser Nutzenbewertung äußern durften, sowie für Ihre Zeit und Ihr Engagement in diesem wichtigen Thema. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion in der letzten Stunde beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich noch einmal zu wägen haben. Wir werden uns die nachgereichten Unterlagen anschauen und das in unsere Betrachtungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Tschüss und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-239 Vadadustat

Stand: Januar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vadadustat zur Behandlung von Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Antianämika, siehe Anlage II.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Erythrozytentransfusion
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage I der AM-RL: - 17. Eisen-(II)-Verbindungen nur zur Behandlung von gesicherter Eisenmangelanämie - 43. Wasserlösliche Vitamine auch in Kombinationen nur bei der Dialyse. - 44. Wasserlösliche Vitamine, Benfotiamin und Folsäure als Monopräparate nur bei nachgewiesenem, schwerwiegendem Vitaminmangel, der durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann (Folsäure: 5 mg/Dosiseinheit). Anlage III der AM-RL: - 8. Antianaemika-Kombinationen - Verordnungsausschluss Anlage IV der AM-RL: - Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vadadustat	<i>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</i> Vadadustat ist angezeigt zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD).
Darbepoetin alfa B03XA02 z.B. Aranesp®	Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).
Epoetin alfa B03XA01 z.B. Abseamed®	Abseamed® ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz: – bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4). – bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, zur Behandlung einer schweren symptomatischen renalen Anämie (siehe Abschnitt 4.4). (...)
Epoetin beta B03XA01 z.B. NeoRecormon®	NeoRecormon wird angewendet zur: – Behandlung der symptomatischen Anämie infolge von chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten und Kindern. (...) 4.4: Um eine wirksame Erythropoiese sicherzustellen, sollte bei allen Patienten vor und während der Behandlung der Eisenwert bestimmt werden und gegebenenfalls eine Eisenersatztherapie gemäß den therapeutischen Richtlinien durchgeführt werden.
Epoetin theta B03XA01 z.B. Biopoin®	Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten. (...)
Epoetin zeta B03XA01 z.B. Retacrit®	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten: • Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4). • Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind (siehe Abschnitt 4.4).
Methoxy-Polyethylenglycol-	Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epoetin beta
B03XA03
z.B. MIRCERA®

Arzneimittel mit Wirkstoffen (wie Eisenverbindungen, Folsäure, Vitamin B) zur Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie verursachen können, werden nicht aufgelistet.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-239 (Vadadustat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. November 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	17
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	37
Anhang	39

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CERA	Continuous erythropoiesis receptor activator
CKD	Chronic kidney disease
DPO	darbopoetin
EPO	Erythropoetin
ESAs	Erythropoiesis Stimulating Agents
ESKD	end-stage kidney disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomerular filtration rate
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MI	myocardial infarction
MPG-EPO	Methoxy polyethylene glycol-epoetin
n.s.	Not significant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin
RR	Relatives Risiko
SC	Subkutan
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Anämie bei chronischer Nierenerkrankung durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 262 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2013 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 5. Juni 2013

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind:

- 17. Eisen-(II)-Verbindungen nur zur Behandlung von gesicherter Eisenmangelanämie
- 43. Wasserlösliche Vitamine auch in Kombinationen nur bei der Dialyse.
- 44. Wasserlösliche Vitamine, Benfotiamin und Folsäure als Monopräparate nur bei nachgewiesenem, schwerwiegendem Vitaminmangel, der durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann (Folsäure: 5 mg/Dosiseinheit).

G-BA, 2017 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten, letzte Änderung in Kraft getreten am 4. November 2017

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

8. Antianaemika-Kombinationen:

- Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]
- Bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ist eine Verordnung auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr unwirtschaftlich. [6]

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Zugelassene Anwendungsgebiete:

- Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Epoetin alfa-haltige Biosimilars sind bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung. (...)

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

- ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa nur intravenös) appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.
- Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.
- Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:
 - o Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
 - o Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Kom-

plikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorstwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.

- o Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 - 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9 - 6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- o Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten $\leq 10,0$ g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- o Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- o Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.
- o Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- o Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- o Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

3.2 Cochrane Reviews

Palmer SC et al., 2014 [12].

Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease

Fragestellung

To assess the benefits and harms of darbepoetin alfa to treat anaemia in adults and children with CKD (stages 3 to 5, 5D, and kidney transplant recipients).

Methodik

Population:

- Individuals with stage 3, 4, and 5 CKD (including patients on dialysis) as defined by the NKF-KDOQI guidelines
 - Stage 3: glomerular filtration rate (GFR) 30 to 59 mL/min/1.73 m²
 - Stage 4: GFR 16 to 29 mL/min/1.73 m²
 - Stage 5: GFR < 15 mL/min/1.73 m²
 - Stage 5D: GFR < 15 mL/min/1.73 m² (treated with dialysis)
- Kidney transplant recipients
- Adults and children

Intervention/Komparator:

- Studies of darbepoetin alfa by any route (SC or IV) or dose, compared with epoetin alfa or beta, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, placebo, or no treatment were included.
- The following comparisons were considered for inclusion:
 - Darbepoetin alfa versus placebo or no treatment
 - Darbepoetin alfa versus epoetin alfa or beta
 - Darbepoetin alfa versus methoxy polyethylene glycolepoetin beta
 - Darbepoetin alfa (IV versus SC)
 - Darbepoetin alfa with different strategies of administration (e.g. using higher versus lower doses, targeting higher versus lower Hb levels) and different dosing regimens (frequent versus extended dosing regimens)

Endpunkte:

- Patient-centred outcomes (need for blood transfusion, iron therapy, progression of kidney disease, total and cardiovascular mortality, cardiovascular events, cancer, hypertension, seizures, and health-related quality of life) and other outcomes (haemoglobin levels)

Recherche/Suchzeitraum:

- to 13 January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32/9 414 (21/8 328 in meta-analyses)
- studies included in MA:
 - o darbepoetin alfa vs placebo: 1 study (4038 participants)
 - o darbepoetin alfa vs epoetin alfa or beta: 16 studies (2955 participants)
 - o darbepoetin alfa vs methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: 4 studies (1198 participants)
 - o more frequent vs less frequent darbepoetin alfa administration: 3 studies (420 participants)
 - o i.v. vs s.c. darbepoetin alfa: 4 studies (303 participants)

Qualität der Studien:

- studies generally at high or unclear risk of bias for all items (random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, selective outcome reporting, intention to treat analysis and other sources of bias)

Studienergebnisse:

- o In a single large study, darbepoetin alfa reduced the need for blood transfusion (RR 0.60 [0.53, 0.69]) and iron therapy (RR 0.75 [0.73, 0.78]) compared with placebo in adults with CKD stage 3 to 5, but had little or no effect on survival, increased risks of hypertension, and had uncertain effects on quality of life.
- o Data comparing darbepoetin alfa with epoetin alfa or beta or methoxy polyethylene glycol-epoetin beta were sparse and inconclusive.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Data suggest that darbepoetin alfa effectively reduces need for blood transfusions in adults with CKD stage 3 to 5, but has little or no effect on mortality or quality of life. The effects of darbepoetin alfa in adults with CKD stage 5D and kidney transplant recipients and children with CKD remain uncertain as do the relative benefits and harms of darbepoetin alfa compared with other ESAs (epoetin alfa or beta and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta).

Kommentare zum Review

- Einschluss dialysepflichtiger und nicht dialysepflichtiger Patienten
- Insufficient data were available to generate funnel plots to assess for the potential existence of small study bias

Palmer SC et al., 2014 [13].

Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of ESAs (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, or methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, and biosimilar ESAs, against each other, placebo, or no treatment) to treat anaemia in adults with CKD.

Methodik

Population:

- adults aged 18 years or older with anaemia due to CKD were included. CKD was characterised by clinically relevant proteinuria, haematuria, and/or structural kidney disease with or without estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/ min/1.73 m², recipients of a kidney transplant, and people with Stage 5 CKD treated with dialysis.

Intervention/Komparator:

- Studies of ESAs (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin beta, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, biosimilar) to treat or prevent anaemia in CKD administered via any route (IV or SC), compared with each other, placebo or no treatment. Dose adaptation of ESAs and non-randomised iron supplementation depending on haematological response were allowed.
- We coded the comparisons within a study where iron was a randomized co-intervention in all study arms as follows:
 - o ESA1 plus iron (any route) versus ESA2 plus iron (any route) = ESA1 versus ESA2
 - o ESA plus oral iron versus oral iron = ESA versus no treatment
 - o ESA plus oral iron versus oral iron plus placebo injection = ESA versus placebo
 - o ESA plus intravenous iron versus intravenous iron plus placebo injection = ESA versus placebo
 - o ESA plus intravenous iron versus intravenous iron = ESA versus no treatment.

Endpunkte:

- Preventing blood transfusion
- All-cause Mortality
- Fatigue, dyspnea
- Cardiovascular mortality, MI, stroke, vascular access thrombosis, major adverse cardiovascular events, end-stage kidney disease

Recherche/Suchzeitraum:

- to 11 February 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for assessing risk of bias in included studies;
- Assessing the overall evidence quality according to adapted GRADE methodology as very low, low, moderate, or high

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 56 studies involving 15,596 adults with CKD.

Qualität der Studien:

- Risks of bias in the included studies was generally high or unclear for more than half of studies in all of the risk of bias domains we assessed; no study was low risk for allocation concealment, blinding of outcome assessment and attrition from follow-up.

Studienergebnisse:

- In network analyses, there was moderate to low confidence that epoetin alfa (OR 0.18, 95% CI 0.05 to 0.59), epoetin beta (OR 0.09, 95% CI 0.02 to 0.38), darbepoetin alfa (OR 0.17, 95% CI 0.05 to 0.57), and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (OR 0.15, 95% CI 0.03 to 0.70) prevented blood transfusions compared to placebo.
- In very low quality evidence, biosimilar ESA therapy was possibly no better than placebo for preventing blood transfusions with considerable imprecision in estimated effects. We could not discern whether all ESAs were similar or different in their effects on preventing blood transfusions and our confidence in the comparative effectiveness of different ESAs was generally very low.
- Similarly, the comparative effects of ESAs compared with another ESA, placebo or no treatment on all-cause mortality were imprecise.
- All proprietary ESAs increased the odds of hypertension compared to placebo (epoetin alfa: OR 2.31, 95%CI 1.27 to 4.23 / epoetin beta: OR 2.57, 95% CI 1.23 to 5.39 / darbepoetin alfa: OR 1.83, 95% CI 1.05 to 3.21 / methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: OR 1.96, 95%CI 0.98 to 3.92), while the effect of biosimilar ESAs on developing hypertension was less certain.
- Our confidence in the comparative effects of ESAs on hypertension was low due to considerable imprecision in treatment estimates.
- The comparative effects of all ESAs on cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), stroke, and vascular access thrombosis were uncertain and network analyses for major cardiovascular events, end-stage kidney disease (ESKD), fatigue and breathlessness were not possible.
- Effects of ESAs on fatigue were described heterogeneously in the available studies in ways that were not useable for analyses.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the CKD setting, there is currently insufficient evidence to suggest the superiority of any ESA formulation based on available safety and efficacy data. Directly comparative data for the effectiveness of different ESA formulations based on patient-centred outcomes (such as quality of life, fatigue, and functional status) are sparse and poorly reported and current research studies are unable to inform care. All proprietary ESAs (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) prevent blood transfusions but information for biosimilar ESAs is less conclusive. Comparative treatment effects of different ESA formulations on other patient-important outcomes such as survival, MI, stroke, breathlessness and fatigue are very uncertain.

For consumers, clinicians and funders, considerations such as drug cost and availability and preferences for dosing frequency might be considered as the basis for individualising anaemia care due to lack of data for comparative differences in clinical benefits and harms.

Kommentare zum Review

- Einschluss dialysepflichtiger und nicht dialysepflichtiger Patienten
 - Untersuchungen und Diskussion der Annahmen bzgl. Transitivität (Ähnlichkeit), Homogenität und Konsistenz innerhalb des Netzwerkes wurden durchgeführt: important clinical diversity in studies based on the age of the participants, stage of CKD and duration of treatment
 - Treatment estimates from direct and indirect evidence in networks with closed loops did not show evidence of statistical inconsistency except for three of the five loops for hypertension; results for inconsistency were very imprecise as individual direct and indirect estimates were themselves imprecise and so the possibility of inconsistency in network analyses for other outcomes could not be excluded.
 - there was an indication that global inconsistency was present within the networks for blood transfusion and hypertension
 - presence of low to moderate heterogeneity in networks for blood transfusion and hypertension
- Limitationen spiegeln sich in der GRADE-Bewertung wider

Cody JD et al., 2016 [3].

Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis

Fragestellung

The objective of this review was to ascertain the effects of rHuEPO treatment in predialysis patients primarily in terms of the timing of the onset of dialysis; but also that predialysis rHuEPO: 1) corrects haemoglobin/haematocrit (markers of anaemia); 2) improves quality of life; and 3) is not associated with an increased incidence of adverse events such as hastening of the onset of dialysis, increased hypertension, clotting of arterio-venous fistulae or seizures.

MethodikPopulation:

- Patients with the anaemia of CKD who have not yet commenced dialysis were included.

Intervention/Komparator:

- Treatment with rHuEPO irrespective of dose or mode of delivery versus placebo or no rHuEPO were included.

Endpunkte:

- correction of anaemia, progression of kidney failure (time from start of rHuEPO to start of dialysis; numbers starting renal replacement therapy; GFR, serum creatinine), QoL, hypertension, safety, mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 29 June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 studies (enrolling 993 participants)

Qualität der Studien:

- The risk of bias was judged to be unclear in the majority of the studies for most of the domains.

Studienergebnisse:

- There was an improvement in haemoglobin (MD 1.90 gm/L, 95% CI -2.34 to -1.47) and haematocrit (MD 9.85%, 95% CI 8.35 to 11.34) with treatment and a decrease in the number of patients requiring blood transfusions (RR 0.32, 95% CI 0.12 to 0.83).
- The data from studies reporting quality of life or exercise capacity demonstrated an improvement in the treatment group. Most of the measures of progression of kidney disease showed no statistically significant difference.
- No significant increase in adverse events was identified.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment with rHuEPO in predialysis patients corrects anaemia, avoids the requirement for blood transfusions and also improves quality of life and exercise capacity. We were unable to assess the effects of rHuEPO on progression of kidney disease, delay in the onset of dialysis or adverse events. Based on the current evidence, decisions on the putative benefits in terms of quality of life are worth the extra costs of predialysis rHuEPO need careful evaluation.

Hahn D et al., 2017 [10].

Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients

Fragestellung

This review aimed to evaluate the benefits and harms of different routes, frequencies and doses of epoetins (epoetin alpha, epoetin beta and other short-acting epoetins) for anaemia in adults and children with CKD not receiving dialysis.

Methodik

Population:

- Patients of any age (adults and children) with anaemia due to CKD (stages 2 to 5) of any severity, who were not receiving dialysis, were included. The definitions of CKD and anaemia used in individual studies were used in this review.

Intervention/Komparator:

- Short-acting ESAs including epoetins alpha), beta, delta, epoetin theta and biosimilars of epoetin alpha
- Head-to-head comparisons of different short-acting ESAs.

Endpunkte:

- Death, Measures of correction of anaemia, Quality of Life, Hypertension, Cardiovascular morbidity, cerebrovascular morbidity, adverse events, number of patients developing antibody-mediated pure red cell aplasia, number of patients developing a malignancy, kidney function measures, need for iron supplementation

Recherche/Suchzeitraum:

- to 12 September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias too / GRADE for assessing of overall quality of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs (2616 participants) → 9 studies were multi-centre and 2 studies involved children.
- Four interventions were compared: epoetin alpha or beta at different frequencies using the same total dose (six studies); epoetin alpha at the same frequency and different total doses (two studies); epoetin alpha administered intravenously versus subcutaneous administration (one study); epoetin alpha or beta versus other epoetins or biosimilars (five studies). One study compared both different frequencies of epoetin alpha at the same total dose and at the same frequency using different total doses.

Qualität der Studien:

- The risk of bias was high in most studies; only three studies demonstrated adequate random sequence generation and only two studies were at low risk of bias for allocation concealment. Blinding of participants and personnel was at low risk of bias in one study. Blinding of outcome assessment was judged at low risk in 13 studies as the outcome measures were reported as laboratory results and therefore unlikely to be influenced by blinding. Attrition bias was at low risk of bias in eight studies while selective reporting was at low risk in six included studies.

Studienergebnisse:

- Data from only 7/14 studies could be included in our meta-analyses.
- There were no significant differences in final haemoglobin (Hb) levels when dosing every two weeks was compared with weekly dosing (4 studies, 785 participants), when four weekly dosing was compared with two weekly dosing (three studies, 671 participants) or when different total doses were administered at the same frequency (four weekly administration: one study, 144 participants).
- Five studies evaluated different interventions. One study compared epoetin theta with epoetin alpha and found no significant differences in Hb levels (288 participants).
- One study found significantly higher pain scores with subcutaneous epoetin alpha compared with epoetin beta. The results were provided as median with inter-quartile ranges so could not be included in a meta-analysis.
- Two studies (165 participants) compared epoetin delta with epoetin alpha, with no results available since the pharmaceutical company withdrew epoetin delta for commercial reasons.

- The fifth study comparing the biosimilar HX575 with epoetin alpha was stopped after patients receiving HX575 subcutaneously developed anti-epoetin antibodies and no results were available.
- Adverse events were poorly reported in all studies and did not differ significantly within comparisons.
- Mortality was only detailed adequately in four studies and only one study included quality of life data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Epoetin alpha given at higher doses for extended intervals (two or four weekly) is non-inferior to more frequent dosing intervals in maintaining final Hb levels with no significant differences in adverse effects in non-dialysed CKD patients. However the data are of low methodological quality so that differences in efficacy and safety cannot be excluded. Further large, well designed, RCTs with patient-centred outcomes are required to assess the safety and efficacy of large doses of the shorter acting ESAs, including biosimilars of epoetin alpha, administered less frequently compared with more frequent administration of smaller doses in children and adults with CKD not on dialysis.

Saglimbene VM et al., 2017 [14].

Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease.

Fragestellung

To assess benefits and harms of CERA compared with other epoetins (darbepoetin alfa and epoetin alfa or beta) or placebo/no treatment (...)

Methodik

Population:

- Studies included people with CKD. People with stage 3 CKD (estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30 to 59 mL/min/1.73 m²), Stage 4 CKD (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) and stage 5 CKD (< 15 mL/min/1.73 m²) were included. Patients who required any form of long-term dialysis were included. We also included people who have a functioning kidney transplant, regardless of their kidney function.

Intervention:

- CERA (also known as methoxy poly ethylene-glycol epoetin beta)

Komparator:

- placebo or no treatment
- darbepoetin alfa
- epoetin alfa or beta

Endpunkte:

- patient-centred outcomes: all-cause and cardiovascular mortality, major adverse cardiovascular events, red cell blood transfusion, iron therapy, cancer, hypertension,

seizures, dialysis vascular access thrombosis, drug injection-related events, hyperkalaemia and health-related quality of life and haemoglobin levels

Recherche/Suchzeitraum:

- to 13 June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 studies involving 5410 adults with CKD
- Seven studies (1273 participants) involved people not requiring dialysis, 19 studies (4209 participants) involved people treated with dialysis and one study (71 participants) evaluated treatment in recipients of a kidney transplant

Qualität der Studien:

- Studies were generally at high or unclear risk of bias from allocation concealment and blinding of outcomes. Only two studies masked participants and investigators to treatment allocation
- One study compared CERA with placebo, nine studies CERA with epoetin alfa or beta, nine studies CERA with darbepoetin alfa, and two studies compared CERA with epoetin alfa or beta and darbepoetin alfa.

Studienergebnisse:

- There was low certainty evidence that CERA had little or no effects on mortality (n.s.), major adverse cardiovascular events (n.s.), hypertension (n.s.), need for blood transfusion (n.s.), or additional iron therapy (n.s.) compared to epoetin alfa/beta or darbepoetin alfa respectively.
- There was insufficient evidence to compare the effect of CERA to placebo on clinical outcomes. Only one low quality study reported that CERA compared to placebo might lead to little or no difference in the risk of major cardiovascular events (n.s.) and hypertension (n.s.).
- No studies reported comparative treatment effects of different ESAs on health-related quality of life.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is low certainty evidence that CERA has little or no effects on patient-centred outcomes compared with placebo, epoetin alfa or beta or darbepoetin alfa for adults with CKD. The effects of CERA among children who have CKD have not studied in RCTs.

3.3 Systematische Reviews

Collister D et al., 2016 [4].

The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To determine the effect of ESAs on HRQOL at different hemoglobin targets in adults with CKD who were receiving or not receiving dialysis.

Methodik

Population:

- Adults >18 years of age with predialysis CKD (eGFR<60ml/min/1.73m² for >3 months) or end stage renal disease (hemodialysis or peritoneal dialysis) and anemia of CKD

Intervention:

- ESA (erythropoietin, darbopoetin) for the correction of anemia of CKD allowing any concomitant iron supplementation strategy

Komparator:

- placebo /intermediate hemoglobin target versus high hemoglobin target

Endpunkte:

- QoL: e.g. SF-36, KDQ, SIP, LASA, others

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches of PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov from inception to 1 November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 studies
- Comparisons:
 - o 3 studies on erythropoietin alfa (EPO) vs placebo,
 - o 2 studies on darbopoetin (DPO) vs placebo,
 - o 1 study on EPO vs DPO,
 - o 11 studies on EPO vs EPO.

Charakteristika der Population:

- Population:
 - o 12 were in the nondialysis CKD population,

- o 4 were in the dialysis population,
- o 1 was in a combined sample.

Qualität der Studien:

- Studies were at unclear or high risk of bias.

Studienergebnisse:

- SF-36 (13 trials): Randomization to a higher hemoglobin target resulted in no statistically significant improvement in any SF-36 domain
- Kidney Disease Questionnaire (KDQ) (4 trials): Randomization to a higher hemoglobin target resulted in a mean improvement of 0.5 (CI, -2.2 to 1.2) points in the physical symptoms domain, 0.5 (CI, -1.6 to 0.5) points in the fatigue domain, and 0.2 (CI, -1.1 to 0.8) points in the depression domain, but none of these differences were statistically significant.
- Subgroup Analyses
 - o improvement in Physical function in the non-dialysis CKD subgroup (3.61 [CI, -6.54 to 0.67]), but this difference was not clinically significant.
 - o no statistically significant differences in the dialysis CKD subgroup; however, only 2 studies reported data on SF-36 domains in patients undergoing dialysis.
 - o No other subgroup analyses showed meaningful differences in treatment efficacy

Anmerkung/Fazit der Autoren

ESA treatment of anemia to obtain higher hemoglobin targets does not result in important differences in HRQOL in patients with CKD.

Wilhelm-Leen ER et al., 2015 [15].

Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To our knowledge, no study has specifically compared the risks of hard study outcomes between EPO and DPO, such as mortality or cardiovascular events. To fill this evidence gap, we conducted a systematic review and meta-analysis of randomized trials that conducted head-to-head comparisons between EPO and DPO.

Methodik

Population:

- anemia in adults with chronic kidney disease, including those requiring dialysis

Intervention/Komparator:

- DPO versus EPO

Endpunkte:

- all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- on June 1, 2014; all years

Qualitätsbewertung der Studien:

- kein spezifisches Instrument genannt

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9 trials (2024 patients)

Qualität der Studien:

- The quality of trials was variable. While all trials were randomized (per our inclusion criteria), only 3 were double-blinded and the remaining 6 were open label.
- 5 published in peer reviewed literature, 3 published as abstracts, results from 1 trial only on the internet available studies generally were subject to small enrollment and short follow-up, almost all were funded by industry sponsors.

Studienergebnisse:

- No significant difference in mortality between patients randomized to DPO versus EPO.
- No treatment heterogeneity across studies was detected (Q-statistic = 4.60; P=0.80).
- In sensitivity analysis, after excluding the 2 trials with zero mortality in one arm, we found a summary odds ratio that was essentially unchanged.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, we did not detect any significant difference in mortality risk between DPO and EPO using the available evidence from randomized head-to-head trials in patients with CKD, but considerable uncertainty remains. Larger (cluster-) randomized or observational post-marketing comparative effectiveness studies comparing these, and other, erythropoiesis-stimulating agents are required to better characterize the long-term safety profiles of these agents.

Covic A et al., 2014 [5].

Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies

Fragestellung

(...) to perform a systematic analysis of the existing literature in order to establish if different degrees of anemia correction (low or high Hb targets) by ESAs may have different impact on renal function trajectories in CKD patients.

MethodikPopulation:

- CKD patients stages 1–4 (as defined by the Kidney-Disease Outcomes and Quality Initiative [K-DOQI] guidelines:
 - o stage 1 = GFR $\geq$ 90 ml/min/1.73 m²

- o stage 2 = GFR 60–89 ml/min/1.73 m²
- o stage 3 = GFR 30–59 ml/min/1.73 m²
- o stage 4 = GFR 15–29 ml/min/1.73 m²;
- o stage 5 = GFR <15 ml/min/1.73 m² not requiring dialysis)

Intervention:

- ESAs (EPO (α or β) or darbepoetin)

Komparator:

- lower doses of the same drugs or by a placebo or no treatment or blood transfusion

Endpunkte:

- low or high Hb targets

Recherche/Suchzeitraum:

- January 1966 to 1st of January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to recommendations from the Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 studies / 8129 patients
 - o population sample sizes varied between 88 and 4,038 patients
 - o study duration ranged from 12 weeks to 3.3 years
 - o mean of the Glomerular filtration rate at the trial outsets: 16 to 51 ml/min 1.73 m²
 - o baseline albuminuria/proteinuria: 0.5 to 3.1 g/day
 - o 2 studies did not include patients with diabetes mellitus
 - o 1 study included only renal transplant recipients

Qualität der Studien:

- Risk of bias: unclear to high

Studienergebnisse:

- risk of end-stage kidney disease: no difference (RR, 0.97 [CI 0.83–1.20], 17 trials, 8,104 participants)
- change in GFR: Mean Difference [MD] –0.45 [–2.21, 1.31], 9 trials, 1,848 participants)
- withdrawal of treatment due to adverse events: RR, 1.18 [CI 0.77–1.81], 10 trials, n = 1,958 participants for patients at higher hemoglobin (Hb) targets
- Mortality: not statistically significant (Risk Ratio [RR] 1.10 [CI 0.90–1.35], 16 trials, n = 8,082 participants)

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is no evidence that ESA treatment affects renal function in patients with CKD. Use of these agents should not therefore be influenced by considerations about influencing CKD progression.

Alsalimy N et al., 2014 [1].

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review

Fragestellung

To evaluate the efficacy and tolerability of MPG-EPO compared with other erythropoiesis stimulating agents (in particular darbepoetin alfa) for the treatment of anemia in non-dialysis-dependent CKD patients.

Methodik

Population:

- non-dialysis-dependent CKD patients

Intervention:

- MPG-EPO

Komparator:

- other erythropoiesis stimulating agents (in particular darbepoetin alfa)

Endpunkte:

- hemoglobin response rate and/or difference in mean change in hemoglobin from baseline; blood or red blood cell (RBC) transfusion needs; median time to response; change in QoL including general health, evaluated using generic instrument (the Short Form-36 Health Survey); need for dose adjustments, hemoglobin increase beyond recommended range ([13 g/dL), mortality, and incidence of adverse drug events (AEs) assessed using laboratory safety parameters, history-taking, physical examination and other diagnostic parameters

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, ScienceDirect, ProQuest, clinical trials registries (Clinical-Trials.gov and Roche Trials Database), and Google Scholar. There were no date restrictions placed on the electronic literature searches
- Suchzeitraum: k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies / 1155 patients
- literature search only found studies comparing MPG-EPO to darbepoetin

- no head-to-head studies comparing MPG-EPO with other ESAs

Qualität der Studien:

- Jadad score ranged between 2 and 3 out of 5, predominantly due to the open-label design of the trials

Studienergebnisse:

- changes in Hb level from baseline demonstrate that MPG-EPO clinically non-inferior to darbepoetin alfa
- MPG-EPO-treated patients experienced a lower rate of Hb level above the target range of 12–13 g/dL than darbepoetin treated patients
- proportion of patients requiring RBC transfusion higher among patients who received darbepoetin alfa than those who received MPG-EPO
- time to Hb response longer with MPG-EPO than with darbepoetin
- incidences of serious adverse events similar between the 2 drugs

Anmerkung/Fazit der Autoren

The changes in hemoglobin level from the baseline reported by the reviewed studies demonstrate that MPGEPO was clinically non-inferior to darbepoetin. The incidence of RBC transfusion was higher among patients who received darbepoetin than those who received MPG-EPO. However, the time to hemoglobin response was longer with MPG-EPO than with darbepoetin. Finally, the proportions of serious adverse events were similar between the two therapeutic agents. However, this mini-review is not conclusive due to the limited number of eligible studies. Given the economic and clinical benefits of treating anemia in pre-dialysis patients, the beneficial effects and tolerability of MPG-EPO among non-dialysis CKD patients with anemia should be further investigated using robust landmark clinical trials.

Amato L et al., 2018 [2].

Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to estimate the comparative efficacy and safety of all ESAs (biosimilars vs. originators) in treating anemia in adults with CKD when used in head-to-head RCTs.

Methodik

Population:

- adults aged 18 years or older with anemia due to CKD

Intervention/Komparator:

- effectiveness of different ESAs

Endpunkte:

- Hb level, prevention of blood transfusion, fatigue and dyspnea; and for safety: all-cause mortality; cardiovascular mortality; fatal or nonfatal myocardial infarction; fatal or nonfatal

stroke; vascular access thrombosis; major adverse cardiovascular event; and end-stage renal disease (ESRD).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Library up to July 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

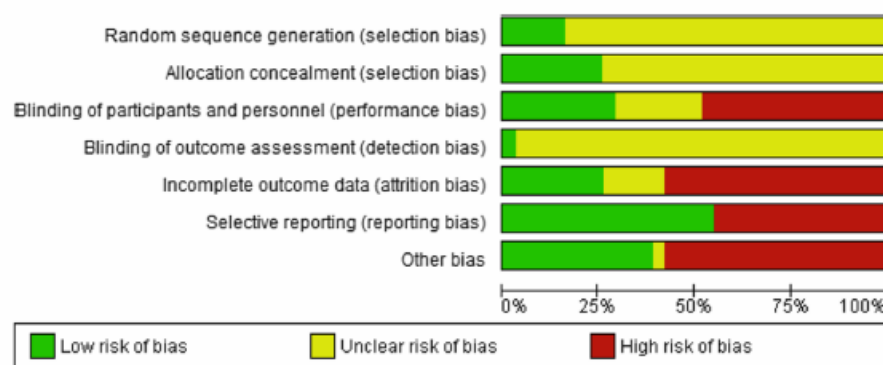
- Bias Assessment tool from the Cochrane Handbook /GRADE system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 eligible studies including 7843 patients with CKD, and 21/30 studies included patients using hemodialysis or peritoneal dialysis.
 - Epoetin α vs. biosimilar: ten studies, 3,160 patients included
 - Epoetin α vs. darbepoetin α : ten studies, 2,338 patients included
 - Epoetin β vs. methoxy polyethylene glycol-epoetin β : three studies, 332 patients included
 - Darbepoetin α vs. methoxy polyethylene glycol-epoetin β : six studies, 1,833 patients included

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Compared with ESA biosimilars, epoetin α did not statistically differ for any of the ten measured outcomes. → The quality of evidence varied from low to very low.
- In the comparison between epoetin α vs. darbepoetin α , no differences were observed for all outcomes, but blood transfusions showed favorable results for darbepoetin α : RR 2.18 (1.31–3.62). → The quality of evidence varied from low to very low.
- No differences were observed between epoetin β and methoxy polyethylene glycol-epoetin β , and between darbepoetin α and methoxy polyethylene glycol-epoetin β . → the quality of evidence varied from moderate to very low.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Data from 31 included studies allowed to pool data in meta-analysis related to four different comparisons and eleven outcome measures. Nevertheless, only one result was statistically significant in favor of darbepoetin α in the comparison with epoetin α concerning blood transfusions. For all the other outcomes and comparisons, we did not find any differences in

terms of efficacy and security between the EPO considered. The quality of evidence is quite low, and further research could change these results. Further high quality studies examining the comparative effectiveness of ESAs need to be conducted.

3.4 Leitlinien

NICE, 2015 [11].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Anaemia management in chronic kidney disease, partial update 2015 (Final Version: June 2015)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Management of anaemia in adults, children and young people with a clinical 12 diagnosis of anaemia associated with CKD

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The basic steps in the process of producing a guideline are:

- o developing clinical evidence-based questions
- o systematically searching for the evidence
- o critically appraising the evidence
- o incorporating health economic evidence
- o distilling and synthesising the evidence and writing recommendations
- o grading the evidence statements and recommendations
- o agreeing the recommendations (formal consensus techniques)
- o structuring and writing the guideline
- o updating the guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The information scientist developed a search strategy for each question. Key words for the search were identified by the GDG. In addition, the health economist searched for supplemental papers to inform detailed health economic work (for example modelling). Papers that were published or accepted for publication in peer-reviewed journals were considered as evidence by the GDG. Conference paper abstracts and non-English language papers were excluded from the searches.
- Each clinical question dictated the appropriate study design that was prioritised in the search strategy but the strategy was not limited solely to these study types. The research fellow or health economist identified titles and abstracts from the search results that appeared to be relevant to the question. Exclusion lists were generated for each question together with the rationale for the exclusion.
- All searches were updated on 14 August 2014

LoE/GoR

Table 5: Grading the evidence statements and recommendations

Levels of evidence			Classification of recommendations
Level	Type of evidence	Class	Evidence
1++	High-quality meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias.	A	Level 1++ and directly applicable to the target population
1+	Well-conducted MA, SR or RCTs, or RCTs with a low risk of bias.		<i>or</i> Level 1+ and directly applicable to the target population AND consistency of results. Evidence from NICE technology appraisal.
1–	MA, SR of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.	Not used as a basis for making a recommendation	
2++	High-quality SR of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.	B	Level 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.		<i>or</i> Extrapolated evidence from 1++ or

			1+.
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal	Not used as a basis for making a recommendation.	
3	Non-analytic studies (for example case reports, case series).	C	Level 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <i>or</i> Extrapolated evidence from 2++.
4	Expert opinion, formal consensus.	D	Level 3 or 4 <i>or</i> Extrapolated from 2+ <i>or</i> Formal consensus.
		GPP	A good practice point (GPP) is a recommendation based on the experience of the GDG.
Diagnostic study level of evidence and classification of recommendation was also included ²⁴² .			

Table 8: Descriptions of quality elements in GRADE for intervention studies

Quality element	Description
Limitations	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. Major limitations in studies decrease the confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results.

Quality element	Description
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect relative to the clinically important threshold.
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 9: Levels for quality elements in GRADE

Level	Description
None	There are no serious issues with the evidence
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by one level
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by two levels

Table 10: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige methodische Hinweise

Partial update 2015

This is a partial update of the 2011 clinical guideline on Anaemia Management in Chronic Kidney Disease.

The sections new or updated in 2015 are:

- Guideline development group and scope
- Methodology
- Diagnostic tests for the prediction of response to iron therapy
- Concurrent illness
- Iron therapies
- Treatment of ESA resistance

All other sections and recommendations from the 2011 guideline remain unchanged.

The content of other sections has not been amended and we have integrated these new sections into the relevant chapters of the old publication. This has inevitably led to inconsistencies in style of write up for reviews.

New or amended sections of the guideline are highlighted in a pale orange box and have an 'Updated 2015' bar in the left hand margin.

Update 2015



Recommendations

→ Therapiealgorithmus siehe Anhang!

1. Consider investigating and managing anaemia in people with CKD if:
 - their Hb level falls to 110 g/litre or less (or 105 g/litre or less if younger than 2 years) or
 - they develop symptoms attributable to anaemia (such as tiredness, shortness of breath, lethargy and palpitations). [2011]
2. An estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73m² should trigger investigation into whether anaemia is due to CKD. When the eGFR is greater than or equal to 60 ml/min/1.73m² the anaemia is more likely to be related to other causes. [2006]
3. Carry out testing to diagnose iron deficiency and determine potential responsiveness to iron therapy and long-term iron requirements every 3 months (every 1–3 months for people receiving haemodialysis).
 - Use percentage of hypochromic red blood cells (% HRC; more than 6%), but only if processing of blood sample is possible within 6 hours.
 - If using percentage of hypochromic red blood cells is not possible, use reticulocyte Hb content (CHr; less than 29 pg) or equivalent tests – for example, reticulocyte Hb equivalent.
 - If these tests are not available or the person has thalassaemia or thalassaemia trait, use a combination of transferrin saturation (less than 20%) and serum ferritin measurement (less than 100 micrograms/litre). [new 2015]
4. Do not request transferrin saturation or serum ferritin measurement alone to assess iron deficiency status in people with anaemia of CKD. [new 2015]
5. Do not routinely consider measurement of erythropoietin levels for the diagnosis or management of anaemia in people with anaemia of CKD. [2006]
6. ESA therapy should not be initiated in the presence of absolute iron deficiency without also managing the iron deficiency. [2006]
7. In people treated with iron, serum ferritin levels should not rise above 800 micrograms/litre. In order to prevent this, review the dose of iron when serum ferritin levels reach 500 micrograms/litre. [2006]
8. The pros and cons of a trial of anaemia management should be discussed between the clinician, the person with anaemia of CKD and their families and carers if applicable. [2006]

Update 2015



9. ESAs need not be administered where the presence of comorbidities, or the prognosis, is likely to negate the benefits of correcting the anaemia. [2006]
10. Initiate a trial of anaemia correction when there is uncertainty over whether the presence of comorbidities, or the prognosis, would negate benefit from correcting the anaemia with ESAs. [2006]
11. Where a trial of ESA therapy has been performed, assess the effectiveness of the trial after an agreed interval. Where appropriate, a mutual decision should be agreed between the clinician, the person with anaemia of CKD and their families and carers on whether or not to continue ESA therapy. [2006]
12. Review all people started on ESA therapy after an agreed interval in order to decide whether or not to continue using ESAs. [2006]
13. Supplements of vitamin C, folic acid or carnitine should not be prescribed as adjuvants specifically for the treatment of anaemia of CKD. [2006]
14. In people with anaemia of CKD, androgens should not be used to treat the anaemia. [2006]
15. In people with anaemia of CKD, treat clinically relevant hyperparathyroidism to improve the management of the anaemia. [2006]
16. Give people offered ESA therapy, and their GPs information about why ESA therapy is required, how it works, and what benefits and side effects may be experienced. [2006]
17. When managing the treatment of people with anaemia of CKD, there should be agreed protocols defining roles and responsibilities of healthcare professionals in primary and secondary care. [2006]
18. Inform people receiving ESA therapy about the importance of concordance with therapy and the consequences of poor concordance. [2006]
19. When prescribing ESA therapy, take into account patient preferences about supervised- or self-administration, dose frequency, pain on injection, method of supplying ESA and storage. [2006]
20. In order for people to self-administer their ESA in a way that is clinically effective and safe, make arrangements to provide ready, reasonable and uninterrupted access to supplies. [2006]
- (...)
22. Offer treatment with ESAs to people with anaemia of CKD who are likely to benefit in terms of quality of life and physical function. [2006]
23. Avoid blood transfusions where possible in people with anaemia of CKD in whom kidney transplant is a treatment option. [2006]
24. In people with anaemia of CKD, there may be situations where a transfusion is indicated clinically. In these cases, follow the relevant national guidanceⁿ. [2006, amended 2015]
25. Discuss the choice of ESA with the person with anaemia of CKD when initiating treatment and at subsequent review, taking into consideration the patient's dialysis status, the route of administration and the local availability of ESAs. There is no evidence to distinguish between ESAs in terms of efficacy. [2006]

(...)

Update
2015



33. The correction to normal levels of Hb with ESAs is not usually recommended in people with anaemia of CKD.

- Typicallyⁱ maintain the aspirational Hb range between 100 and 120 g/litre for adults, young people and children aged 2 years and older, and between 95 and 115 g/litre for children younger than 2 years of age, reflecting the lower normal range in that age group.
- To keep the Hb level within the aspirational range, do not wait until Hb levels are outside the aspirational range before adjusting treatment (for example, take action when Hb levels are within 5 g/litre of the range's limits). [2011, amended 2015]

34. Consider accepting Hb levels below the agreed aspirational range if:

- high doses^j of ESAs are required to achieve the aspirational range or
- the aspirational range is not achieved despite escalating ESA doses. [2011]

35. Optimise iron status before or coincident with the initiation of ESA administration and during maintenance treatment with ESAs. [2006, amended 2011]

36. Use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin type II receptor antagonists is not precluded, but if they are used, an increase in ESA therapy should be considered. [2006]

37. Take into account Hb measurements when determining the dose and frequency of ESA administration:

- Investigate the cause of an unexpected change in Hb level (that is, intercurrent illness, bleeding) to enable intervention and optimise iron status.
- Increase or decrease ESA dose and/or frequency when Hb measurements fall outside action thresholds (usually below 105 g/litre or above 115 g/litre), or for example when the rate of change of Hb suggests an established trend (for example, greater than 10 g/litre/month). [2006, amended 2011]

38. Offer people with anaemia of CKD who are receiving ESAs iron therapy to achieve^k:

- Percentage of hypochromic red blood cells less than 6% (unless ferritin is greater than 800 micrograms/litre).
- reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

Update 2015



If the above tests are not available or the person has thalassaemia or thalassaemia trait, iron therapy should maintain transferrin saturation greater than 20% and serum ferritin level greater than 100 micrograms/litre (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

Most patients will need 500–1000 mg of iron for adults or equivalent doses for children¹, in a single or divided dose depending on the preparation. Intravenous iron should be administered in a setting with facilities for resuscitation. [new 2015]

39. Once percentage of hypochromic red blood cells is less than 6%, reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg, or transferrin saturation is greater than 20% and serum ferritin level is greater than 100 micrograms/litre, offer maintenance iron to people with anaemia of CKD who are receiving ESAs.

The dosing regimen will depend on modality, for example haemodialysis patients will need the equivalent of 50–60 mg intravenous iron per week (or an equivalent dose in children¹ of 1 mg/kg/week). [new 2015]

40. Offer iron therapy to people¹ with anaemia of CKD who are iron deficient and who are not receiving ESA therapy, before discussing ESA therapy.

- Discuss the risks and benefits of treatment options. Take into account the person's choice.
- For people who are not receiving haemodialysis, consider a trial of oral iron before offering intravenous iron therapy. If they are intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months (see recommendation 33), offer intravenous iron therapy.
- For people who are receiving haemodialysis, offer intravenous iron therapy. Offer oral iron therapy to people who are receiving haemodialysis only if:
 - intravenous iron therapy is contraindicated or
 - the person chooses not to have intravenous iron therapy after discussing the relative efficacy and side effects of oral and intravenous iron therapy. [new 2015]

Update 2015

41. Discuss the results of the iron therapy with the person or, where appropriate, with their family or carers and offer ESA therapy if needed (see recommendation 22). [new 2015]

42. Offer iron therapy to people¹ with anaemia of CKD who are iron deficient and who are receiving ESA therapy.

- Discuss the risks and benefits of treatment options. Take into account the person's choice.
- For adults and young people, offer intravenous iron therapy.
- For children who are receiving haemodialysis, offer intravenous iron therapy.
- For children who are not receiving haemodialysis, consider oral iron. If the child is intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months (see recommendation 33), offer intravenous iron therapy. [new 2015]

43. Offer oral iron therapy to adults and young people who are receiving ESA therapy only if:

- intravenous iron therapy is contraindicated or
- the person chooses not to have intravenous iron therapy after discussing the relative efficacy and side effects of oral and intravenous iron therapy. [new 2015]

44. When offering intravenous iron therapy to people not receiving haemodialysis, consider high-dose low-frequency^m intravenous iron as the treatment of choice for adults and young people when trying to achieve iron repletion. Take into account all of the following:

- preferences of the person with anaemia of CKD or, where appropriate, their family or carers
- nursing and administration costs
- cost of local drug supply
- provision of resuscitation facilities.

Intravenous iron administered at a low dose and high frequencyⁿ may be more appropriate for all children^a and for adults who are receiving in-centre haemodialysis. [new 2015]

45. Offer iron therapy to people^o receiving ESA maintenance therapy to keep their^p:

- percentage of hypochromic red blood cells less than 6% (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre)
- reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre)
- transferrin saturation level above 20% and serum ferritin level above 100 micrograms/litre (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre)

Update 2015

(...)

VA/DoD, 2014 [6].

Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD)

Va/DoD clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care, Version 3.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In adult patients with CKD and anemia, are ESAs safe and effective in increasing hemoglobin, improving QoL and slowing the progression of CKD and if so, how should iron be supplemented to optimize ESA effectiveness?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The guideline development process for the 2014 CPG update consisted of the following steps:

- Formulating evidence questions (Key Questions)
- Conducting the systematic review
- Convening a face-to-face meeting with the CPG Champions and Work Group members
- Drafting and submitting a final CPG about the management of CKD to the VA/DoD EBPWG

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche: 2007 through December 12, 2013

LoE/GoR:

- GRADE-Systematik

Sonstige methodische Hinweise

- Update: Version 3.0 – 2014

Recommendations

Safety and Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents

- We recommend against offering erythropoietin-stimulating agents (ESAs) to patients with CKD for the purpose of achieving a hemoglobin target above 11.5 g/dL due to increased risk of stroke and hypertension. (Strong Against)
- We recommend against initiating ESAs at a hemoglobin level greater than 10 g/dL. (Strong Against)
 - o Discussion: The literature search included five systematic reviews, 13 RCTs and one case study which evaluated the safety and/or efficacy of ESA treatment in CKD patients with anemia. Outcomes of interest were all-cause mortality, cardiovascular mortality, stroke, myocardial infarction, worsening hypertension, progression to ESRD, mean decrease in GFR, and quality of life...None of the drug-specific studies included in the recent literature search were relevant, due to the drugs not being available on the U.S. market. Therefore, the Work Group was not able to compare specific ESA drugs against each other or different dosing strategies based on the recent literature review.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 06.11.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
2	(renal or kidney*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(disease* OR failure OR insufficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 AND #3
5	(ckd):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees
7	(dialy* OR hemodialy* OR haemodialy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees
10	(anemi* OR anaemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11	#9 OR #10
12	#8 AND #11
13	#8 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Nov 2013 and Nov 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.11.2018

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic[MeSH Terms]
2	(renal[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract]
3	((disease*[Title/Abstract]) OR failure[Title/Abstract]) OR insufficien*[Title/Abstract]
4	(#2 AND #3)
5	ckd[Title/Abstract]
6	renal dialysis[MeSH Terms]
7	((dialy*[Title/Abstract]) OR hemodialy*[Title/Abstract]) OR haemodialy*[Title/Abstract]
8	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9	anemia[MeSH Terms]
10	(anemi*[Title/Abstract]) OR anaemi*[Title/Abstract]
11	(#9 OR #10)
12	(#8 AND #11)
13	(((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND

	analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.11.2018

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic[MeSH Terms]
2	(renal[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract]
3	((disease*[Title/Abstract]) OR failure[Title/Abstract]) OR insufficien*[Title/Abstract]
4	(#2 AND #3)
5	ckd[Title/Abstract]
6	renal dialysis[MeSH Terms]
7	((dialy*[Title/Abstract]) OR hemodialy*[Title/Abstract]) OR haemodialy*[Title/Abstract]
8	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9	anemia[MeSH Terms]
10	(anemi*[Title/Abstract]) OR anaemi*[Title/Abstract]
11	(#9 OR #10)
12	(#8 AND #11)
13	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Alsaimy N, Awaisu A.** Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2014;36(6):1115-1125.
2. **Amato L, Addis A, Saulle R, Trotta F, Mitrova Z, Davoli M.** Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2018;31(3):321-332.
3. **Cody JD, Hodson EM.** Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(1):Cd003266. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003266.pub3>.
4. **Collister D, Komenda P, Hiebert B, Gunasekara R, Xu Y, Eng F, et al.** The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(7):472-478.
5. **Covic A, Nistor I, Donciu MD, Dumea R, Bolignano D, Goldsmith D.** Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. *Am J Nephrol* 2014;40(3):263-279.
6. **Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD).** Va/DoD clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care, Version 3.0 [online]. Washington DC (USA): VA/DoD; 2014. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPG2014.pdf>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht); letzte Änderung in Kraft getreten am 5. Juni 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 08.11.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; letzte Änderung in Kraft getreten am 4. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 08.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen

Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 08.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.

10. **Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, Webster AC, Hodson EM.** Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(1):Cd011690. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011690.pub2>.
11. **National Clinical Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Anaemia management in chronic kidney disease, partial update 2015 [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 06.11.2018]. (NICE Guideline; Band 8). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/evidence/full-guideline-pdf-70545136>.
12. **Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GFM.** Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(3):Cd009297. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009297.pub2>.
13. **Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al.** Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(12):Cd010590. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010590.pub2>.
14. **Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, Craig JC, Strippoli GFM.** Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(8):Cd009904. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009904.pub2>.
15. **Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC.** Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2015;66(1):69-74.

Anhang

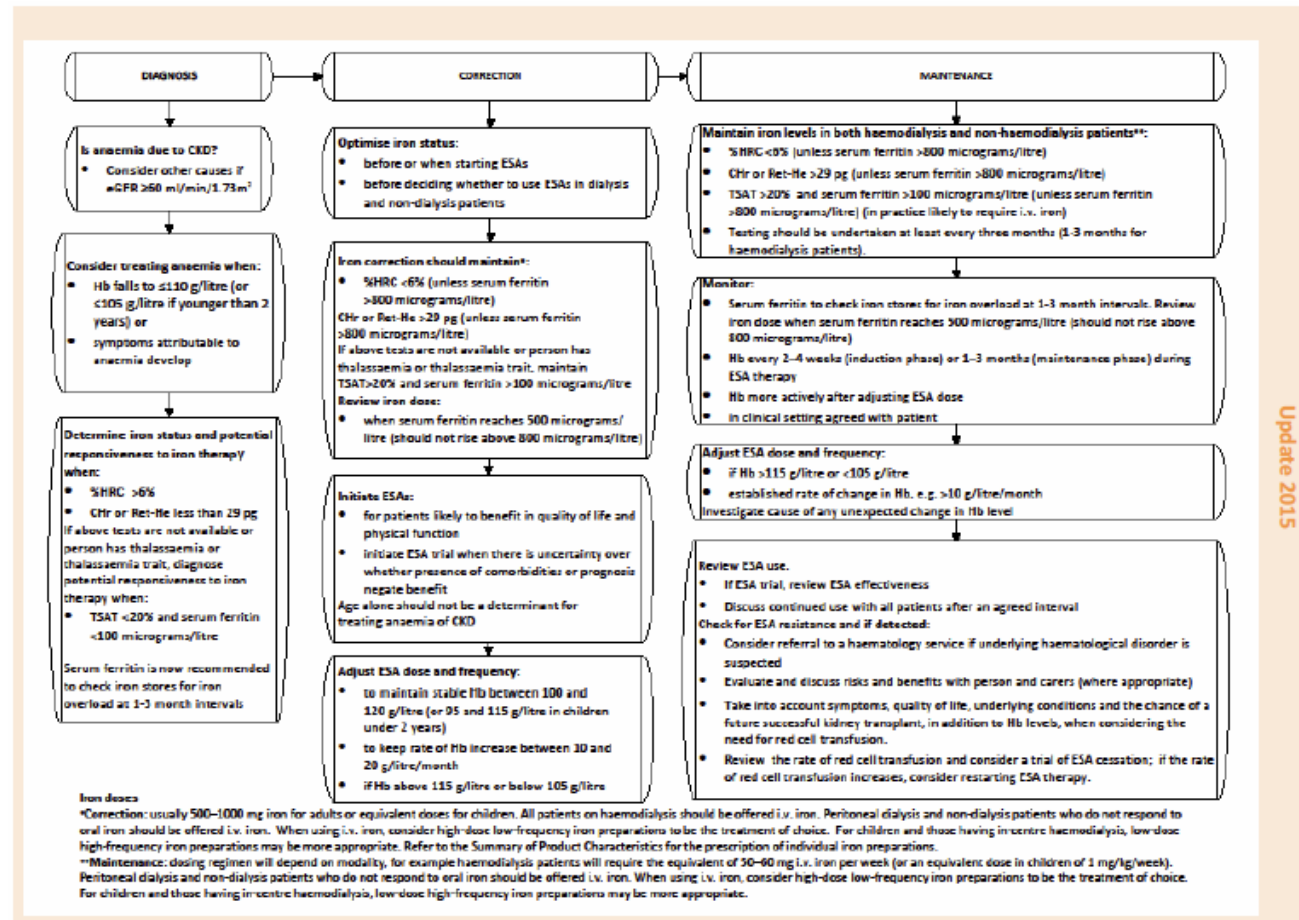


Abbildung 1: Therapiealgorithmus NICE, 2015 [11]