

# Zusammenfassende Dokumentation

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

Roxadustat

Vom 3. März 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss .....	13
6.	Anhang .....	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	17
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>20</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	20
2.	Bewertungsentscheidung.....	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung .....	20
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>21</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH.....	29
5.2	Stellungnahme des Nephrologischen Zentrums Villingen-Schwenningen (NZVS) ..	37

5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH .....	42
5.4	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	46
5.5	Stellungnahme der Hexal AG .....	52
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA .....	59
5.7	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH .....	63
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	69
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>73</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	73
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	79

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Roxadustat ist der 15. September 2021. 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 3. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Roxadustat 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 vorgetragene Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Roxadustat nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Roxadustat (Evrenzo) gemäß Fachinformation**

Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.03.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten

- Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta)

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Roxadustat sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe 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 Punkt 17., 43. und 44. die Verordnungsfähigkeit von Eisen-(II)-Verbindungen sowie wasserlöslichen Vitaminen in Teilen des Anwendungsgebietes. In Anlage III der AM-RL liegt unter Punkt 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.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

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

Es wird davon ausgegangen, dass andere Ursachen der Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind und die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine) leitlinien- und zulassungskonform sichergestellt ist.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Roxadustat wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) ist ein Zusatznutzen von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.

Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.

Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **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 Unsicherheit behaftet sind. Die Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Prävalenz und Inzidenz sind mit Einschränkungen verbunden, weshalb von einer Unterschätzung/Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.

## **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 Evrenzo (Wirkstoff: Roxadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Roxadustat soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2022).

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) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).<sup>2</sup>

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 (ESA) 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

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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.

Behandlungsdauer:

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

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					
Roxadustat	20 mg -  3mg/kg = 231 mg	20 mg -  240 mg	1 x 20 mg -  1 x 100 mg +  2 x 70 mg	156,3	156,3 x 20 mg -  156,3 x 100 mg +  312,6 x 70 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erythropoese-stimulierender Wirkstoff					
Epoetin alfa, Epoetin zeta	25 I.E. kg/KG = 1 925 I.E. -	1 925 I.E.	1 x 2000 I.E. -	104,2	104,2 x 2 000 I.E. -
	150 I.E. kg/KG = 11 550 I.E.	11 550 I.E.	1 x 10 000 I.E. + 1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 10 000 I.E. + 156,3 x 2 000 I.E.
Epoetin beta	20 I.E./kg KG = 1 540 I.E. -	1 540 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E. -
	720 I.E./kg KG = 54 440 I.E.	54 440 I.E.	2 x 30 000 I.E.	52,1	104,2 x 30 000 I.E.
Epoetin theta	20 I.E./kg KG = 1 540 I.E.	1 540 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E.
	350 I.E/kg KG = 26 950 I.E.	26 950 I.E.	1 x 30 000 I.E.	104,2	104,2 x 30 000 I.E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Roxadustat 20 mg	12 FTA	132,65 €	1,77 €	6,72 €	124,16 €
Roxadustat 100 mg	12 FTA	618,15 €	1,77 €	33,60 €	582,78 €
Roxadustat 70 mg	12 FTA	436,09 €	1,77 €	23,52 €	410,80 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Epoetin alfa, Epoetin zeta 2 000 I.E. <sup>3</sup>	6 FER	100,31 €	1,77 €	7,06 €	91,48 €
Epoetin alfa, Epoetin zeta 10 000 I.E. <sup>3</sup>	6 FER	488,28 €	1,77 €	37,75 €	448,76 €
Epoetin beta 2 000 I.E. <sup>3</sup>	6 ILO	100,31 €	1,77 €	7,06 €	91,48 €
Epoetin beta 30 000 I.E. <sup>3</sup>	4 ILO	980,62 €	1,77 €	76,69 €	902,16 €
Epoetin theta 2 000 I.E. <sup>3</sup>	6 FER	100,31 €	1,77 €	7,06 €	91,48 €
Epoetin theta 30 000 I.E. <sup>3</sup>	4 FER	980,62 €	1,77 €	76,69 €	902,16 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

<sup>3</sup> Festbetrag

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Roxadustat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. September 2021 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 Roxadustat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 statt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Februar 2022 15. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

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 SGB V:  
Roxadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 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 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

## **Roxadustat**

Beschluss vom: 3. März 2022

In Kraft getreten am: 3. März 2022

BAnz AT 24.03.2022 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):**

Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*)

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-117) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es liegen keine Daten vor.

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

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*)

ca. 151 000 – 195 000 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 Evrenzo (Wirkstoff: Roxadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Roxadustat soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Roxadustat	1 617,18 € - 18 292,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Darbepoetin alfa	<i>Nicht bezifferbar</i>
Epoetin alfa, Epoetin zeta	1 588,70 € – 14 073,25 €
Epoetin beta	2 383,05 € - 23 501,27 €
Epoetin theta	2 383,05 € - 23 501,27 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	<i>Nicht bezifferbar</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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)  
Roxadustat  
(Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung)**

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 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 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Roxadustat wie folgt ergänzt:

**Roxadustat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):

Ervanzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine Daten vor.

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-117), sofern nicht anders indiziert.



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

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD)  
ca. 151 000 bis 195 000 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 Evrenzo (Wirkstoff: Roxadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Roxadustat soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Roxadustat	1 617,18 € – 18 292,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Darbepoetin alfa	Nicht bezifferbar
Epoetin alfa, Epoetin zeta	1 588,70 € – 14 073,25 €
Epoetin beta	2 383,05 € – 23 501,27 €
Epoetin theta	2 383,05 € – 23 501,27 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Roxadustat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **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 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 Ärztesellschaften 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 Roxadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung) - C



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Roxadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Roxadustat
- **Handelsname:** Evrenzo
- **Therapeutisches Gebiet:** Anämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-718)

#### Modul 1

(pdf 545,11 kB)

#### Modul 2

(pdf 525,68 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,31 MB)

#### Modul 4A

(pdf 2,25 MB)

#### Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 121,32 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 548,35 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Roxadustat (Evrenzo)

Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease, CKD*).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff

Stand der Information: Juni 2017

*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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 545,97 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2022
  - Mündliche Anhörung: 24.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 **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:

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

(doc 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **05.01.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Roxadustat - 2021-09-15-D-718*). 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 wird am 24.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Januar 2022 um 11:02 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	04.01.2022
Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen (NZVS)	03.01.2022
Amgen GmbH	17.12.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.12.2021
Hexal AG	05.01.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.01.2022
Otsuka Pharma GmbH	05.01.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.01.2022

### 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
<b>Astellas Pharma GmbH</b>						
Herr Dr. Walli	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Reusch	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Ruof	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Dr. Hatz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Authmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Friederich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Lukas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Westermayer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Hexal AG</b>						
Frau Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Raitner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Bazarganipour	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Waldenmaier	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Otsuka Pharma GmbH						
Frau Dr. Gutacker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Krug	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	04.01.2022
Stellungnahme zu	Roxadustat (Evrenzo™)
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Indikationsstellung von Roxadustat umfasst „erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung“. Dabei wird in Abschnitt 4.2. der Fachinformation spezifiziert (1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA (Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff) behandelt werden“ ist „nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen“;</li><li>• „vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden“;</li><li>• zudem werden sowohl für die Einstellung von Patienten, die zuvor nicht mit ESA behandelt wurden, als auch für Patienten, die von einem ESA umgestellt werden in der Fachinformation detaillierte Dosierungsvorgaben gemacht.</li></ul> <p>In seiner Dossierbewertung zur Nutzenbewertung von Roxadustat im Vergleich mit einem ESA (Auftrag A21-117 vom 13.12.2021) kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie nicht belegt ist (2). Hintergrund dieser Einschätzung des IQWiG ist die Tatsache, dass die zehn identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die Roxadustat direkt mit einem ESA vergleichen für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die <b>Symptomatik</b> der Anämie wurde nicht in allen Studien im Sinne der Indikationsstellung in der Fachinformation zu Studienbeginn systematisch erhoben oder geprüft.</li><li>• Bei acht RCTs erfolgte eine Umstellung von stabil auf ESA eingestellten Patienten auf Roxadustat. Allerdings wurde in keiner der Studien systematisch geprüft und dokumentiert, ob eine valide <b>Umstellungsindikation</b> im Sinne der Fachinformation vorlag.</li><li>• In keiner der zehn Studien waren zu Studienbeginn ausreichende <b>Eisenspeicher</b> für alle Patienten sichergestellt.</li><li>• Ebenso weicht die <b>Roxadustat-Dosierung</b> in den Studien von der zulassungskonformen Dosierung ab.</li></ul> <p>Astellas schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, möchte jedoch im speziellen Teil noch zwei Anmerkungen zur Umsetzung der Vorgaben im IQWiG-Methodenpaper 6.0 („80 %-Kriterium“ (3)) und zu den Therapiekosten ergänzen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma 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)
Seite 8, Zeilen 20–25	<p><b><u>80 %-Kriterium für den Einschluss von Studien</u></b></p> <p><b>Sachlage:</b></p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung: <i>„Die Begründung des pU mit Bezug auf das 80 %-Kriterium ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich kann die Nutzenbewertung auch auf Basis von Analysen einer relevanten Teilpopulation durchgeführt werden, falls weniger als 80 % der Gesamtpopulation einer Studie die Einschlusskriterien vollständig erfüllen [...]. Dies gilt entgegen der Aussage des pU auch für die Einschlusskriterien bezüglich der Intervention oder Vergleichstherapie, sofern sich diese unter Wahrung der Randomisierung adäquat operationalisieren lassen.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im IQWiG Methodenpapier 6.0 findet sich in Abschnitt 9.1.1. folgender Abschnitt (3):</p> <p><i>„Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention (Interventionsgruppe der Studie) erfüllen und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	<p><i>(Vergleichsgruppe der Studie). Ist in einer Studie eines der beiden Kriterien verletzt, wird die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.“</i></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das 80 %-Kriterium nicht sachgerecht angewandt worden sei. Im eingereichten Nutzendossier wurde – neben der qualitativen Prüfung z. B. des Vorliegens einer validen Umstellungsindikation – quantitativ geprüft, ob die Dosierung für Roxadustat und ESA in den Studien den Vorgaben der Fachinformation entsprechen und ob zu Behandlungsbeginn ausreichende Eisenreserven zur Verfügung standen. Diese Prüfung zeigt, dass in allen Studien deutlich weniger als 80 % der Patienten diese Einschlusskriterien bezüglich der Prüf- bzw. Vergleichsintervention erfüllen.</p> <p>Dem oben zitierten Abschnitt zum 80 %-Kriterium ist zu entnehmen, dass diese Studien aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. Dem beschriebenen Vorgehen wurde im eingereichten Nutzendossier gefolgt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wir bitten den G-BA um Kommentierung der in Kapitel 9.1.1. des Methodenpapiers beschriebenen Passage. Die Aussagen im Methodenpapier stimmen mit der Schlussfolgerung des IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung bedingt überein.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease, CKD</i>).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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 27, Tabelle 9	<p><b><u>Therapiekosten</u></b></p> <p><b>Sachlage:</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert die Jahrestherapiekosten von Epoetin alfa wie folgt: „Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten stellen für den von ihm angenommenen Verbrauch eine Überschätzung dar, da sich bei Berechnung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringere Kosten ergeben.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Astellas ist der Ansicht, die Kosten auf Basis des zugrundeliegenden Verbrauchs korrekt berechnet zu haben. Grundlage für die Berechnung stellt der Festbetrag dar, dem Epoetin alfa zugeordnet ist, abzüglich des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1, SGB V.</p> <p>Für festbetragsgebundene Arzneimittel findet § 130a Abs. 3 SGB V Anwendung. Zudem ermöglicht § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V eine Ablösung des Abschlags für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (4). Von dieser Regelung haben alle Original- und Generikaanbieter, die Epoetin alfa ausbieten, Gebrauch gemacht. Importarzneimittel sind bei der Kostenberechnung nicht</p>	<p>Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma 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)
	<p>heranzuziehen. Daher ist Astellas der Ansicht, dass keine Herstellerrabatte Anwendung finden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die oben beschriebenen Kosten für Epoetin alfa wurden korrekt berechnet. Weitere Änderungen sind nicht notwendig.</p>	<p>Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V. Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2021. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1257. Roxadustat (renale Anämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-117. [online]. Stand: 13.12.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Roxadustat\\_D-718.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Roxadustat_D-718.pdf) [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0. [online]. Stand: 05.11.2020. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf) [Zugriff: 28.12.2021]. 2020.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist. [online]. Stand: 10.12.2021. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf) [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.

## 5.2 Stellungnahme des Nephrologischen Zentrums Villingen-Schwenningen (NZVS)

Datum	03.01.2022
Stellungnahme zu	Roxadustat
Stellungnahme von	Dr. Thomas Weinreich, FA Innere Medizin/Nephrologie; Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen (NZVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, SIERRAS, PYRENEES, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304 waren Umstellungsstudien bei Patienten, die zuvor stabil mit unterschiedlichen ESAs therapiert waren. Diese Daten dieser Studien dienten als Basis für die Zulassung von Roxadustat zur Therapie der renalen Anämie unter den Auflagen, wie sie in der Fachinformation gegeben sind. Insbesondere die Empfehlung, dass aufgrund von Hinweisen für ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko die Umstellung bei stabil mit einem anderen ESA behandelten Patienten nur bei Vorliegen einer validen klinischen Indikation (nicht näher definiert), erfolgen soll, basiert auf den Erkenntnissen eben dieser Studien. Es ist daher zumindest formal nicht nachzuvollziehen, warum diese Studien (S.12, Absatz 3 und 4) nicht als relevant für die vorliegende Fragestellung angesehen werden, da doch die Erkenntnisse, die zur Einschätzung in der FI führten, erst im Zuge der Studien gewonnen wurden; man kann die Studien daher nicht aufgrund des Nicht-Einhaltens von Zulassungsvorgaben als „nicht relevant“ bewerten, wenn die für diese Zulassungsvorgaben entscheidenden Daten überhaupt erst im Zuge der Studien gewonnen wurden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen (NZVS)

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.11, 1-23	<p>Anmerkung: In der Dossierbewertung des IQTIG werden die vom pU vorgelegten Studien DOLOMITES und HIMALAYAS u.a. als für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet eingeschätzt. Begründet wird dies damit, dass die Behandlungsindikation mit Roxadustat in beiden Studien nicht gemäß der Fachinformation zu Roxadustat erfolgte, in der das Medikament bei zuvor ESA naiven Patienten nur im Falle des Vorliegens einer „symptomatischen“ renalen Anämie eingesetzt werden soll. Bemängelt wird die nicht ausreichende Dokumentation der „Symptome“.</p> <p>Symptome einer Anämie sind eine abnehmende körperliche Leistungsfähigkeit, Atemnot unter Belastung, Frösteln, Müdigkeit (1). Alle diese „Symptome“ sind wenig spezifisch und gerade unter den Bedingungen einer chronischen Nierenerkrankung auch durch vielfach vorliegende Begleiterkrankungen begründbar: chronische koronare und valvuläre Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, metabolische Azidose, zunehmende Urämie.</p> <p>Im Einzelfall wird es daher bei einer zunehmende Anämisierung der Patienten im Zuge einer chronischen Niereninsuffizienz oftmals kaum anderweitig differentialdiagnostisch zu entscheiden sein, ob und wie weit die Blutarmut zu einer bestimmten Symptomatik beiträgt, als durch ihre Behandlung entsprechend den Leitlinien (Ausschluss anderweitiger Anämieursachen, Substitution</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease, CKD</i>).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p>

Stellungnehmer: Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen (NZVS)

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)
	<p>unzureichender Eisenspeicher) und letztlich ESAs. Die Einschätzung der „Symptomatik“ einer Anämie und damit die Indikation zur Therapie mit ESAs wird sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag immer letztendlich der Einschätzung des behandelnden Arztes / Ärztin nach Abwägung aller Pro- und Kontra Aspekte der Therapie überlassen bleiben.</p> <p>Die Einschätzung der Prüferinnen und -ärzte bezüglich des Vorliegens einer symptomatischen renalen Anämie muss daher meines Erachtens nach als hinreichende Indikation zum Einschluss in die Studie akzeptiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Beide Studien nicht als bezüglich des Einschlusses der Patientinnen und Patienten im Gegensatz zur FI stehend anzusehen und in den Nutzenbewertungsprozess miteinbeziehen.</p>	<p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) Daniel Eriksson, David Goldsmith, Siguroli Teitsson, James Jackson and Floortje van Nooten: Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia  
BMC Nephrology 2016; DOI 10.1186/s12882-016-0312-9

### 5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	17.12.2021
Stellungnahme zu	Roxadustat / EvrenzoTM
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nutzendossier des Herstellers als auch in der Nutzenbewertung des IQWiG (A21-117) konnte keine Studie identifiziert werden, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) einer Erythropoese-stimulierenden Substanz (ESA) geeignet ist. Wesentlich begründet wurde der Ausschluss der identifizierten 10 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) aufgrund der Aspekte zur Dosierung von Roxadustat selbst, der Dokumentation der Symptomatik und des ausreichenden Eisenspeichers zu Studienbeginn bzw. des Fehlens einer Umstellungsindikation zu Studieneinschluss, die laut zugelassener Indikation notwendig ist (u.a. S. 13 der IQWiG Bewertung).</p> <p>Das Studienprogramm für Roxadustat ist ein umfangreiches Programm mit 10 aktiv-kontrollierten Studien und weiteren 13 Placebo-kontrollierten Studien. Diese umfassen Patienten mit neu-diagnostizierter renaler Anämie und Patienten mit bekannter renaler Anämie, die bereits auf ein ESA eingestellt wurden. Die Studien wurden in diversen Ländern durchgeführt. Insgesamt liegen somit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von mehreren Tausend Patienten vor.</p> <p>Insgesamt zeigt das Verfahren auf, welche hohen methodischen Hürden zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen. Die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für eine Zulassung als ausreichend bewerteten Roxadustat-Zulassungsstudien wurden vom IQWiG für die Nutzenbewertung, aufgrund der hohen methodischen Anforderungen, nicht herangezogen. Somit kann der medizinische Zusatznutzen bzw. ein höheres oder niedrigeres Schadenspotential des Arzneimittels für Patienten nicht bewertet werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>, CKD).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG trifft die Aussage (S. 13), dass eine Teilpopulation der Studie DOLOMITES möglicherweise für die Nutzenbewertung geeignet sein könnte – diese bleibt dann aber in der Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p>	<p>Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

## 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

#### 5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Roxadustat/Evrenzo
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.12.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Roxadustat (Evrenzo™) im Anwendungsgebiet der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</b></p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Roxadustat wurde durch das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen sowie eines Betroffenen vorgenommen (<sup>1</sup>IQWiG, 2021).</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, welche Beiträge durch die beiden externen Personen tatsächlich geleistet wurden und wie diese Beiträge vom IQWiG berücksichtigt wurden.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können Patientenorganisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft und transparent durchzuführen.</p>	
<p><b>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass bei der Herleitung der Zielpopulation verschiedene methodische Aspekte zu betrachten sind, die separat betrachtet zu Unter- bzw. Überschätzungen führen und insgesamt einer Unsicherheit bezüglich der vom pU ausgewiesenen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bedingen (<sup>1</sup>IQWiG, 2021).</p> <p>Aus Sicht von GSK folgt der pU in seiner Herleitung einer transparenten und nachvollziehbaren Methodik, welche jedoch durch die Gegebenheiten der bestehenden Literatur limitiert sind. Daher ist es aus Sicht von GSK sinnvoll, bei der Herleitung der Zielpopulation zusätzliche Evidenz in Form von Real-World-Daten zu verwenden, um potenzielle Unsicherheiten möglichst gering zu halten und eine möglichst gute</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheit behaftet sind. Die Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Prävalenz und Inzidenz sind mit Einschränkungen verbunden, weshalb von einer Unterschätzung/Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Absicherung der Übertragbarkeit auf die GKV-Zielpopulation zu gewährleisten.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline 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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1257 Roxadustat (renale Anämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A21-117) 2021 21.12.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Roxadustat\\_D-718.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Roxadustat_D-718.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der Hexal AG

Datum	22.Dezember.2021
Stellungnahme zu	Roxadustat/ EVRENZO®
Stellungnahme von	Hexal AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hexal AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen vertreibt unter anderem das Arzneimittel EPOETIN ALFA HEXAL® mit dem Wirkstoff Epoetin alfa. ATC: B03XA01</p> <p>EPOETIN ALFA HEXAL® ist zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz [1]:<ul style="list-style-type: none"><li>o bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung</li><li>o bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, zur Behandlung einer schweren symptomatischen renalen Anämie</li></ul></li></ul> <p>EVRENZO® mit dem Wirkstoff Roxadustat ist zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD)</li></ul> <p>ATC: B03XA05 [2]</p> <p>EVRENZO® mit dem Wirkstoff Roxadustat ist im September 2021 von der EMA auf die Liste derjenigen Arzneimittel aufgenommen worden, die eines zusätzlichen Monitorings bedürfen [3].</p> <p>Als Vertreiber des Wirkstoffs EPOETIN ALFA HEXAL®, ist die Hexal AG aus folgenden Gründen unmittelbar von der vorliegenden frühen</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung nach §35a SGB V von EVRENZO® mit dem Wirkstoff Roxadustat betroffen und damit zur Stellungnahme berechtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Beide Wirkstoffe Epoetin alfa (ATC B03XA01) sowie Roxadustat (ATC B03XA05) gehören der gleichen ATC Code Gruppe an - B03XA: Andere Antianämika [1, 2].</li><li>b) In den klinischen Phase III-Studien bei dialysepflichtigen Patienten (DD-Population) war Epoetin alfa direkter Komparator zu Roxadustat (HIMALAYAS (NCT02052310), ROCKIES (NCT02174731), SIERRAS (NCT02273726)) [4].</li><li>c) Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) festgelegt, zu denen auch Epoetin alfa gehört [5].</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hexal AG

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)
-----------------	--	---

<p>Modul 3 (Seite 38)</p> <p>Seite 41, Zeile 2-4</p>	<p>Anmerkung: 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer geht bei seiner Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von der deutschen Gesamtbevölkerungszahl von 83.166.711 auf Basis der aktuellen Daten des Statistischen Bundesamts (Destatis, 2021) aus [6].</p> <p>Ausweislich der aktuellen Fachinformation ist EVRENZO® jedoch ausschließlich für erwachsene Patienten in folgender Indikation zugelassen [2]:</p> <p><i>EVRENZO® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt zwar aus, dass zur Bestimmung der erwachsenen GKV-versicherten Personen – falls notwendig – 16,4% (Anteil der Einwohner Deutschlands 2019 unter 18 Jahren) subtrahiert werden [6]. Dieses Vorgehen ist allerdings nicht korrekt. Die Bevölkerungspopulation &lt;18 Jahre ist aufgrund der fehlenden Zulassung nicht Teil der Zielpopulation und muss daher ausgeschlossen werden [2].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheit behaftet sind. Die Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Prävalenz und Inzidenz sind mit Einschränkungen verbunden, weshalb von einer Unterschätzung/Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.</p>
--	--	--

Die "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011" (DEGS1) bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren [7]. Daher kann die Berechnung der Patientenzahlen sich nur auf diese Patientenpopulation (18-79-Jährigen) beziehen und nicht auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Für die Bevölkerungsgruppe ab 80 Jahren ist dabei von einer höheren Prävalenz an Personen mit  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  auszugehen. *In der Berlin-Initiative-Studie wiesen im Altersbereich 70-79 Jahre 20,7% und im Altersbereich  $\geq 80$  Jahre 46,6% der Teilnehmer eine eingeschränkte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) auf [7].*

Die Patientenzahl der  $\geq 80$ -Jährigen mit eingeschränkter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ist zu der Patientenzahl der 18-79-Jährigen zu addieren.

Vorgeschlagene Änderung:

Für die Berechnung der Zielpopulation sollten nur die für die jeweiligen Altersgruppen ermittelten Prävalenzen der eingeschränkten Nierenfunktion berücksichtigt werden und keine Extrapolation auf die unter 18-Jährigen bzw. über 80-Jährigen vorgenommen werden, da sich die Prävalenzen dieser beiden Altersgruppen deutlich von der Prävalenz der untersuchten Population im Alter von 18-79 Jahren unterscheiden.

- Es wird vorgeschlagen, die unter 18-Jährigen komplett aus der Gesamtpopulation herauszunehmen, da EVRENZO® für diese Altersgruppe nicht zugelassen ist und daher nicht Teil der Zielpopulation ist.
- Für die Patienten  $\geq 80$  Jahren sollte auf Basis der Berlin-Initiative-Studienergebnisse von einer Prävalenz von 46,6% für eine eingeschränkte Nierenfunktion ausgegangen werden und die Anzahl der Patienten entsprechend berechnet werden.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darüber hinaus sollte ausgeführt werden, dass aufgrund der Limitationen der Studien (z.B. keine repräsentative Auswahl, Unterschiede in der Definition einer eingeschränkten Nierenfunktion) die Berechnung der Zielpopulation mit großen Unsicherheiten verbunden ist.</li> </ul>	
<p>Modul 3 (Seite 38)</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Keine Berücksichtigung der Gegenanzeigen bei der Bestimmung der Patientenzahlen</p> <p>Ausweislich der aktuellen Fachinformation ist EVRENZO® kontraindiziert unter folgenden Bedingungen [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</li> <li>- Drittes Trimester der Schwangerschaft</li> <li>- Stillzeit</li> </ul> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch wenn die Anzahl der Patienten mit Kontraindikationen insgesamt gering sein dürfte, sollten die geschätzte Anzahl an Patienten mit Kontraindikationen von der Zielpopulation abgezogen werden.</p>	<p>Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung auf S. 55 verwiesen.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Fachinformation EPOETIN ALFA HEXAL<sup>®</sup>, Stand: September 2019
- [2] Fachinformation EVRENZO<sup>®</sup>, Stand: September 2021
- [3] List of medicinal products under additional monitoring, September 2021, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [4] Nutzendossier Roxadustat – Modul 4 A – Anhang 4G  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5106/2021\\_09\\_03\\_Modul4A\\_Roxadustat\\_Anhang4G.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5106/2021_09_03_Modul4A_Roxadustat_Anhang4G.pdf)
- [5] Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Roxadustat  
[2021-09-15 Informationen-zVT Roxadustat D-718.pdf \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021_09_15_Informationen-zVT_Roxadustat_D-718.pdf)
- [6] Nutzendossier Roxadustat – Modul 3A  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021\\_09\\_03\\_Modul3A\\_Roxadustat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021_09_03_Modul3A_Roxadustat.pdf)
- [7] Girndt M., Trocchi P., et al. 2016. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 113(6): 85-91.

## 5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Datum	04. Januar 2022
Stellungnahme zu	Roxadustat / Evrenzo
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Behandlung einer symptomatischen Anämie, sowohl im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patient:innen mit chronischer Nierenerkrankung, als auch in anderen Indikationen, die mit einer symptomatischen Anämie assoziiert sind, ergibt sich aus der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, innovativen Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>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 Konzentration bzw. kognitive Funktion, etc. [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].</p> <p>Bestehende Therapieoptionen wie bspw. ESAs oder Erythrozytentransfusionen (EK-Transfusionen) sind potenziell mit therapieassoziierten Komplikationen verbunden: Beim Einsatz von ESAs ist u.a. auf das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, zu denen thrombovaskuläre Ereignisse zählen, zu achten [5, 6].</p> <p>Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist mit dem Risiko einer Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen oder der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden. Trotz</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>, CKD).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intensiver Überwachung besteht zudem auch in Deutschland ein latentes Restrisiko für Infektionen [7 - 10].</p> <p>Es ergeben sich nachfolgend die relevanten Therapieziele, die durch den Einsatz weiterer Behandlungsoptionen positiv beeinflusst werden sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verringerung der durch die Anämie bedingten Symptome wie bspw. physische Einschränkungen, sowie die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität der Patient:innen</li> <li>- Vermeidung transfusionsbedingter Komplikationen durch jegliche Reduktion der Transfusionslast bzw. dem Erreichen einer Transfusionsfreiheit</li> <li>- Reduktion bestehender Therapieoptionen (ESAs, EK-Transfusionen), um deren therapieassoziierte Komplikationen und Hospitalisierungen zu vermeiden [11].</li> </ul> <p>Zusammenfassend ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet, als auch für anderen Anwendungsgebiete, die mit einer symptomatischen Anämie assoziiert sind, ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zu einer Verringerung Anämie bedingter Symptome, dem Erreichen einer Transfusionsfreiheit, sowie einer verbesserten Kontrolle der Anämie führen.</p> <p>Die Reduktion der Anämie Symptomatik, sowie die Reduktion der Transfusionslast bzw. das Erreichen einer Transfusionsfreiheit sollten somit als patientenrelevante Endpunktkategorien in der Nutzenbewertung Eingang finden.</p>	<p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

## 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. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kundgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. (2016): Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol; 95(6):937-44.
4. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica; 96(10):1433-40.
5. Hexal AG. 2019. Fachinformation Epoetin alfa Hexal® [Stand: September 2019].
6. Amgen GmbH. 2021. Fachinformation Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Februar 2021].
7. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2019): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 04.01.2022].  
URL:  
[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
8. 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.
9. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. (2017): Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. Haematologica; 102(12):2021-9.
10. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. HemaSphere; 3(6):e314.
11. KDIGO. 2012. Summary of Recommendation Statements Kidney Int Suppl 2: 283-287.

## 5.7 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	05.01.2022
Stellungnahme zu	Roxadustat / Evrenzo®
Stellungnahme von	(Vorgangsnummer 2021-09-15-D-718)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH hat für den Wirkstoff Roxadustat ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Das Verfahren startete am 15.09.2021.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation: „Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease, CKD</i>)“.</p> <p>Die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15.12.2021 veröffentlicht.</p> <p>Die Otsuka Pharma GmbH nimmt als Antragsteller für die EU-Zulassung des Wirkstoffs Vadadustat zum Nutzenbewertungsverfahren von Roxadustat Stellung.</p> <p>Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD vorliegen. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU. Ein Zusatznutzen von Roxadustat ist somit nicht belegt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchte Otsuka auf den hohen therapeutischen Bedarf in der vorliegenden Indikation hinweisen:</p> <p>Bei Patienten mit CKD ist die Anämie eine häufige und schwerwiegende Komplikation, die mit kardiovaskulären Komorbiditäten, einer verminderten Lebensqualität und einer höheren Mortalität verbunden ist. Der derzeitige Behandlungsstandard für Anämie bei CKD umfasst die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evrenzo mit dem Wirkstoff Roxadustat.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease, CKD</i>).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendung von rekombinanten Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) und/oder eine Eisensubstitution [1, 2].</p> <p>Eisenpräparate sind häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden, welche sich negativ auf die Adhärenz auswirken können. Darüber begünstigt eine Eisenüberladung endotheliale Funktionsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Immundefekte [1, 2]. Trotz Eisensubstitution bleibt die Anämie oftmals bestehen.</p> <p>Die Anwendung von ESA (intravenös oder subkutan) ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verbunden [1, 2]. Die kardiovaskulären Risiken werden in den jeweiligen Verschreibungsinformationen für ESA in den USA und Kanada in einer Black-Box-Warnung beschrieben, um auf die erhöhte Sterblichkeit, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse, Schlaganfälle und das erhöhte Risiko für Progression oder Rezidive von Tumoren unter ESA hinzuweisen. Die <i>European-Renal-Best-Practice</i>(ERBP)-Expertengruppe empfiehlt ebenfalls, bei der Entscheidung für den Einsatz von ESA das Vorliegen von Risikofaktoren für einen Schlaganfall sowie maligne Erkrankungen zu berücksichtigen [3]. Darüber hinaus ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Behandlung mit ESA anspricht.</p> <p>Die Limitationen der aktuellen Therapieoptionen führen häufig zu einer unzureichenden Behandlung der Anämie bei Patienten mit CKD. Es besteht somit ein großer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die die Anämie bei CKD behandeln und die Hämoglobin-Zielwerte stabil aufrechterhalten. Darüber hinaus ist die Behandlung von Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf ESA nicht ansprechen, ein weiterer wichtiger Bereich mit ungedecktem Bedarf bei der Behandlung von Anämie bei CKD.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma 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. 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.
2. 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.
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. (2013): Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 28(6):1346-59.

## 5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Roxadustat (Evrenzo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung für Roxadustat (Evrenzo) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Roxadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA einen Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hat im Dossier ebenfalls keinen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie 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 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</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Roxadustat (D-718)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Januar 2022

von 11:02 Uhr bis 11:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hatz

Herr Dr. Reusch

Herr Prof. Dr. Ruof

Herr Dr. Walli

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Authmann

Frau Friederich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Lukas

Herr Westermayer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hexal AG:**

Frau Dr. Müller

Frau Raitner

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

Frau Bazarganipour

Herr Dr. Waldenmaier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gutacker

Frau Krug

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – wir sind sogar noch fast in der Zeit – jetzt hier zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember des vergangenen Jahres. Hierzu sind eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, dann weitere pharmazeutische Unternehmer, namentlich GlaxoSmithKline, Amgen, Hexal, Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharma GmbH. Als Kliniker hat Herr Dr. Weinreich vom Nephrologischen Zentrum Villingen-Schwenningen Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma GmbH sind Herr Professor Ruof, Herr Dr. Hatz, Herr Dr. Walli und Herr Dr. Reusch zugeschaltet, für Amgen Frau Authmann und Frau Friederich. Von Glaxo müsste Herr Lukas zugeschaltet sein. Herr Lukas? – Fragezeichen. Außerdem ist Herr Westermayer zugeschaltet. Von Hexal sind Frau Dr. Müller und Frau Raitner zugeschaltet, außerdem Frau Bazarganipour und Herr Dr. Waldenmaier von Bristol, von Otsuka Pharma Frau Gutacker und Frau Krug sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Jetzt frage ich noch mal: Herr Lukas? – Da ist er, aber er kann sich nicht melden. Okay. Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Wirkstoffs insgesamt zu adressieren. – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Dr. Hatz.

**Herr Dr. Hatz (Astellas):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute gemeinsam mit Ihnen mögliche offene Fragen zur Nutzenbewertung von Roxadustat besprechen können.

Bevor ich näher auf unser Arzneimittel Roxadustat eingehe, möchte ich ganz kurz unser Anhörungsteam vorstellen. Mit mir zusammen sind heute folgende Personen zugeschaltet: Herr Dr. Ravi Walli vertritt die Abteilung Medizin als Leiter der Therapeutic Area Speciality von Astellas. Herr Dr. Michael Reusch war über viele Jahre in der globalen Entwicklungsabteilung von Astellas tätig und ist ein Experte für das Entwicklungs- und Studienprogramm für Roxadustat. Herr Professor Dr. Jörg Ruof ist als externer Berater für Astellas tätig und hat federführend die Konzeption und Entwicklung unseres Nutzendossiers geleitet. Mein Name ist Dr. Maximilian Hatz; ich leite den Bereich Value & HTA der Abteilung Market Access von Astellas.

Roxadustat ist ein Hypoxie-induzierbarer Faktor, ein HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor, kurz HIF-PHI, und wurde im August vergangenen Jahres als erster Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse von der EU-Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung, kurz CKD, zugelassen. Durch den Wirkmechanismus von Roxadustat wird in ein Kernelement des Sauerstoffsensorsystems der Nierenzellen eingegriffen, mit dessen Hilfe der Bedarf des Körpers an neuen Erythrozyten ermittelt wird. Für die Entdeckung und Beschreibung des zugrunde liegenden physiologischen Mechanismus wurde 2019 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Die Zulassung von Roxadustat wurde seitens der EMA auf Basis eines umfangreichen Studienprogramms, das in verschiedenen Regionen der Welt durchgeführt wurde, empfohlen. Für den Einsatz von Roxadustat in Deutschland müssen spezifische Aspekte berücksichtigt werden, die in der Fachinformation von Roxadustat beschrieben sind. Dies umfasst unter

anderem, dass die Anämie bei erwachsenen Patienten mit CKD symptomatisch sein muss, dass vor Beginn der Behandlung das Vorhandensein ausreichender Eisenspeicher sichergestellt werden sollte, dass den detaillierten Dosierungsvorgaben bei Neueinstellung auf Roxadustat bzw. bei einem Wechsel von einer Therapie mit einer Erythropoese-stimulierenden Substanz, ESA, gefolgt werden sollte und dass eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit einem ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes erfolgen sollte. Unter diesen Voraussetzungen hat die EMA für Roxadustat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt.

Bei der Erstellung unseres Nutzendossiers ergab sich die Herausforderung, dass es große Unterschiede zwischen den Einschluss- und Durchführungskriterien der Studien und den in der Zulassung definierten Aspekten gibt und somit der umfangreiche Evidenzkörper aus dem Phase-III-Studienprogramm von Roxadustat den sehr spezifischen Vorgaben der Zulassung weitestgehend nicht entspricht.

Bei der Prüfung des IQWiG, welche Studien in die Nutzenbewertung einzuschließen sind, ergab sich, dass die zu Beginn identifizierten zehn RCTs, in denen Roxadustat direkt mit einem ESA verglichen wurde, nicht für einen Einschluss in die Nutzenbewertung und damit für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. Die wichtigsten Gründe für dieses Ergebnis waren: Die Symptomatik der Anämie wurde nicht in allen Studien im Sinne des letztlich zugelassenen Anwendungsgebiets zu Studienbeginn systematisch erhoben oder geprüft. Bei acht RCTs erfolgte eine Umstellung von stabil auf ESA eingestellten Patienten auf Roxadustat. Allerdings wurde in keiner der Studien systematisch geprüft und dokumentiert, ob ein valider klinischer Grund für eine Umstellung vorlag. In keiner der zehn Studien waren zu Studienbeginn ausreichende Eisenspeicher für alle Patienten sichergestellt, und die in den Studien verwendeten Dosierungen weichen von den Dosierungsvorgaben in der Fachinformation ab.

Auch wir halten das Vorgehen des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung für angemessen und stimmen der Einschätzung des IQWiG zu. Weiterhin beanspruchen wir keinen Zusatznutzen für Roxadustat.

Im deutschen Versorgungsalltag stellt Roxadustat jedoch eine hochrelevante orale Therapieoption bei der Einstellung von Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD dar, die noch keinen ESA erhalten. Auch bei der Therapie von bereits stabil auf ESA eingestellten Patienten kann Roxadustat einen wertvollen Beitrag zur Behandlung der symptomatischen Anämie leisten, wenn eine valide klinische Indikation zur Umstellung dieser Patienten vorliegt.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen Ihnen sehr gerne für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz, für diese Einführung. Ich hätte jetzt hier zwei, drei Fragen an die Kliniker, wenn welche da wären. Leider ist keiner für die heutige Anhörung gemeldet.

Ich schaue in die Runde. Wie sieht es bei den Bänken aus? Gibt es hier Fragen? – Frau Göppel, GKV-SV.

**Frau Dr. Göppel:** Ich würde gerne auf die Umstellung zurückkommen, auf die Empfehlung der EMA, dass stabil eingestellte Patienten nicht oder nur bei vorliegendem validem klinischem Grund umgestellt werden sollten. Uns würde interessieren, auf welchen Erkenntnissen aus den Studien die Empfehlung beruht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Reusch, bitte schön.

**Herr Dr. Reusch (Astellas):** Die Umstellungsindikation für die Konversionspatienten beruht im Wesentlichen auf einer Einschätzung der EMA, dass aufgrund der vorgelegten Daten eine pauschale oder generelle Konvertierung nicht stattfinden sollte, sondern dafür ein valider

klinischer Grund vorliegen sollte, weil damit ein ausreichendes Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reusch. – Jetzt einfach nur eine Frage, obwohl Sie jetzt vom pU sind: Wie wird das denn in der Praxis festgestellt? Gibt es da, auch wenn es keine Automatik oder keinen Regelfall der Umstellungsindikation gibt, irgendwelche Kriterien, die dabei eine wichtigere oder weniger wichtigere Rolle spielen? Also, das wäre eine der zentralen Fragen gewesen, die ich an die Kliniker gehabt habe, weil das für mich im Augenblick nach dem, was ich gelesen habe, ein Stück weit eine Blackbox ist. Dass es Fälle gibt, in denen das angezeigt ist, okay, aber wie handeln wir das? Können Sie dazu etwas sagen, Herr Reusch?

**Herr Dr. Reusch (Astellas):** Dazu kann ich gerne etwas sagen. – Das ist eine individuelle Benefit-Risk-Entscheidung des jeweiligen Verschreibers. Sie sollte in Kenntnis der genauen Umstände des Patienten, zum Beispiel Ansprechen auf vorangegangene Therapie oder andere Gründe, die für eine Umstellung sprechen, quasi von ihm getroffen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Walli.

**Herr Dr. Walli (Astellas):** Um das noch zu ergänzen: Wir wissen aus Gesprächen mit behandelnden Nephrologen, dass sie solche validen klinischen Gründe insbesondere dann sehen, wenn eine derzeit laufende Behandlung mit den ESAs nicht ausreichend ist, beispielsweise ausreichendes Ansprechen des Hb-Wertes oder die Notwendigkeit weiterer Dosissteigerung. Das wären, so wird uns zurückgespielt, die Hauptgründe, die die Ärzte für den Einsatz in dieser Patientengruppe sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Göppel, GKV-SV.

**Frau Dr. Göppel:** Ich habe noch eine Rückfrage dazu. Die nichtdialysepflichtigen Patienten wurden, wenn ich das richtig weiß, in der Studie nicht untersucht, aber die dialysepflichtigen Patienten schon. Können Sie vielleicht noch einmal zu den Studienergebnissen etwas sagen, dazu, welche Ergebnisse sich da im Vergleich zu den stabil eingestellten Patienten gezeigt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch einmal Herr Reusch, bitte.

**Herr Dr. Reusch (Astellas):** Wenn ich die Frage richtig verstanden habe, ging es um die Ergebnisse bei nichtdialysepflichtigen Patienten. Auch bei nichtdialysepflichtigen Patienten in den Studien konnte gleichwertige Wirksamkeit gegenüber ESA nachgewiesen werden, zusammen mit gleicher Sicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sind Sie mit der Antwort zufrieden, Frau Göppel? – Ich nicht.

**Frau Dr. Göppel:** Ich auch nicht. – Es geht ganz konkret um die dialysepflichtigen Patienten, für die es ja die ganz klare Empfehlung gibt, dass sie, wenn die stabil eingestellt sind, nicht umgestellt werden sollen. Und genau *die* Patienten wurden ja in der Studie im Vergleich zu ESA untersucht. Da würden uns die Studienergebnisse interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rouf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rouf (Astellas):** Frau Göppel, darf ich noch mal fragen: Woran sind Sie jetzt primär interessiert, an den Efficacy-Daten oder den Safety-Daten?

**Frau Dr. Göppel:** An dem Hintergrund für die Empfehlung, dass man eben klare valide klinische Gründe anbringen muss, um eine Umstellung zu rechtfertigen.

**Herr Prof. Dr. Rouf (Astellas):** Ich denke, das ist am deutlichsten in der Fachinformation in den Tabellen 8 und 9 dargestellt. Da sehen Sie in der Tabelle 9 die kardiovaskuläre Sicherheit bei den gepoolten NDD-Patienten der placebokontrollierten Hb-Korrekturstudien, und in der

Tabelle 10 sehen Sie die bei den ESA-kontrollierten Hb-Korrekturstudien. – Pardon, in Tabelle 11 sehen Sie natürlich noch die bei den stabilen Dialysepatienten. Bei diesen stabilen Dialysepatienten haben Sie die Daten in der Fachinformation. Ich denke, diese waren maßgeblich für die Empfehlung der EMA, bei den Umstellungspatienten Vorsicht walten zu lassen; so möchte ich das mal vorsichtig formulieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruof. – Frau Göppel, zufrieden?

**Frau Dr. Göppel:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Keine. Dann sind wir flott durch. Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Somit gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal das Wort für ein kurzes Zwischenfazit – es gibt ja nicht sehr viel zu diskutieren –, und anschließend könnten wir an der Stelle schon kurz und schmerzlos Schluss machen. – Bitte schön, Herr Dr. Hatz.

**Herr Dr. Hatz (Astellas):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die sehr kurze und übersichtliche Diskussion, die wir heute hier geführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben ja auch entsprechend eingeleitet, indem Sie gesagt haben, dass Sie sich im Prinzip mit dem IQWiG identifizieren können. Es ist schade, dass keine Kliniker da sind. Da hätten man wirklich konkret über die Umstellungsindikation ein bisschen diskutieren können. Das ist jetzt kein mangelndes Interesse, sondern schlicht und ergreifend so: Diejenigen, die ich gerne gequält hätte, sind nicht da.

**Herr Dr. Hatz (Astellas):** Aus unserer Sicht ist das natürlich absolut nachvollziehbar. Wir hoffen, dass wir Ihnen dennoch zumindest einige Informationen auf die Fragen bieten konnten, die Sie heute hatten. Ich hoffe, dass wir sie auch zufriedenstellend beantworten konnten.

Ich kann mich ansonsten eigentlich nur wiederholen: Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass die Studien von Roxadustat aufgrund dieser besonderen Fallkonstellation nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden können und sich daher eben auch kein Zusatznutzen für Roxadustat ableiten lässt. Dennoch möchte ich nochmals auf den wichtigen Beitrag von Roxadustat für die Therapie von Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in der deutschen Versorgung hinweisen. Wir sind absolut davon überzeugt, dass die Anwendung von Roxadustat auf Grundlage der Fachinformation dabei helfen wird, den bisher nur unzureichend durch die ESA erfüllten Behandlungsbedarf in dieser Indikation zu decken. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns die wenigen Fragen, die wir hatten, beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:19 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: 2017-B-057 Roxadustat**

Stand: Juni 2017

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

### Roxadustat

#### Behandlung der 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 Eisenmangelanaemie
- 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.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Roxadustat	
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

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

Systematische Recherche.....	1
Indikation.....	2
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse .....	3
Cochrane Reviews .....	5
Systematische Reviews.....	13
Leitlinien .....	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	29
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Literatur.....	33
Anhang.....	35

### **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, 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 256 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 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation

Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten.

Abkürzungen:

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronic kidney disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPO	Darbepoetin
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis Stimulating Agent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIN	Guidelines International Network
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QoL	Quality of Life
rHuEPO	recombinant human erythropoietin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2011 [6].</b></p> <p>Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), vom 23. Juni 2011.</p>	<p><b>Zugelassene Anwendungsgebiete</b></p> <p>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.</p> <p><b>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 (&gt; 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.</p> <p>Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei labor-chemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während</li></ul>
---	--

	<p>der Behandlung mit ESAs sind die Eisen-speicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 Mortalitäts-risiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.</li> <li>• 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.</li> <li>• Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten <math>\leq 10,0</math> g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.</li> <li>• Bei Hämoglobinwerten <math>&lt; 9</math> 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenz-präparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.</li> <li>• Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen An-wendung besteht.</li> </ul>
--	---

## Cochrane Reviews

<p><b>Palmer SC et al., 2014 [11].</b> Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adults or children with CKD (any stage)  <b>Intervention:</b> any darbepoetin alfa treatment of at least three months duration  <b>Komparator:</b> k.A.  <b>Endpunkt:</b> 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)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> to 13 January 2014  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 32/9 414 (21/8 328 in meta-analyses)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> risk of bias assessment tool</p> <p>Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> test used on N-1 degrees of freedom, with an alpha of 0.05 used for statistical significance and with the I<sup>2</sup> test; I<sup>2</sup> values of 25%, 50% and 75% corresponded to low, medium and high levels of heterogeneity</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• studies included in MA:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ darbepoetin alfa vs placebo: 1 study (4038 participants)</li> <li>○ darbepoetin alfa vs epoetin alfa or beta: 16 studies (2955 participants)</li> <li>○ darbepoetin alfa vs methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: 4 studies (1198 participants)</li> <li>○ more frequent vs less frequent darbepoetin alfa administration: 3 studies (420 participants)</li> <li>○ i.v. vs s.c. darbepoetin alfa: 4 studies (303 participants)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Darbepoetin alfa vs. placebo</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 study (TREAT 2005; 4 038 adults with CKD stage 3 to 5; low risk of bias for most items assessed)</li> <li>• darbepoetin alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ reduced need for blood transfusion (RR 0.60 [0.53, 0.69])and iron therapy (RR 0.75 [0.73, 0.78])</li> <li>○ improved FACT-Fatigue score (mean difference 1.40 [ 0.71, 2.09 ])</li> <li>○ little or no effect on survival</li> <li>○ increased risks of hypertension</li> <li>○ uncertain effects on quality of life</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Darbepoetin alfa vs. epoetin alfa or beta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 studies (2955 participants): data sparse and inconclusive</li> </ul> <p>Quellen: Akizawa 2011; Allon 2002; Coyne 2000; Coyne 2006a; Hirakata 2010; Hori 2004; Iwasaki 2008; Li 2008; Locatelli 2001; Nissenson 2002; Smyth 2004; Tessitore 2008; Tolman 2005; Vanrenterghem2002; Warady 2006; Yoon 2004</p> <p><i>Darbepoetin alfa vs. methoxy polyethylene glycol-epoetin beta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 studies (1198 participants): data sparse and inconclusive</li> </ul> <p>Quellen: ARCTOS Study 2008; PATRONUS Study 2010; STRIATA Study 2008; TIVOLI Study 2011</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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).</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <p>Einschluss dialysepflichtiger und nicht dialysepflichtiger Patienten</p> <p>Insufficient data were available to generate funnel plots to assess for the potential existence of small study bias</p>
<p><b>Palmer SC et al., 2014 [12].</b></p> <p>Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adults with anaemia due to CKD</p> <p><b>Intervention:</b> ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, or biosimilar ESA)</p> <p><b>Komparator:</b> another ESA, placebo or no treatment</p> <p><b>Endpunkt:</b></p>

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

**Suchzeitraum:** to 11 February 2014

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 56/15 596 (40/12 103 in meta-analyses)

**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

We assessed for heterogeneity and inconsistency within meta-analyses using standard techniques and planned subgroup and meta-regression to explore for sources of heterogeneity or inconsistency.

#### 1. Ergebnisdarstellung

- risks of bias generally high or unclear for more than half of studies in all of the risk of bias domains
- no study was low risk for allocation concealment, blinding of outcome assessment and attrition from follow-up
- 40 studies included in meta-analyses:
  - 7 were placebo controlled (4638 participants) and
  - 8 compared ESAs with standard care (787 participants).
  - 25 trials were head-to-head studies
    - epoetin alfa versus darbepoetin alfa (8 studies, 1783 participants),
    - epoetin beta versus darbepoetin alfa (1 study, 219 participants),
    - epoetin beta versus methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (2 studies, 462 participants),
    - darbepoetin alfa versus methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (5 studies, 1505 participants),
    - epoetin alfa versus biosimilar ESA (8 studies, 2419 participants) and
    - epoetin beta versus biosimilar ESA (1 study, 290 participants).

#### network analyses

##### *prevented blood transfusions*

- superiority of compared to placebo (moderate to low confidence)

- 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),
- methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (OR 0.15, 95% CI 0.03 to 0.70)
- very low quality evidence that
  - biosimilar ESA therapy was possibly no better than placebo (OR 0.27, 95% CI 0.05 to 1.47) with considerable imprecision in estimated effects
  - . We could not discern whether all ESAs were similar or different
- confidence in the comparative effectiveness of different ESAs generally very low

*all-cause mortality*

- imprecise comparative effects of ESAs compared with another ESA, placebo or no treatment

*developing hypertension*

- all 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
- effect of biosimilar ESAs less certain (OR 1.18, 95%CI 0.47 to 2.99)
- confidence in comparative effects of ESAs on hypertension low due to considerable imprecision in treatment estimates

*cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), stroke, vascular access thrombosis*

- comparative effects of all ESAs uncertain
- network analyses for major cardiovascular events, end-stage kidney disease (ESKD), fatigue and breathlessness not possible

*fatigue*

- effects of ESAs described heterogeneously, not useable for analyses

2. Anmerkungen/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

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>3. Kommentare zum Review</i></p> <p>Einschluss dialysepflichtiger und nicht dialysepflichtiger Patienten</p> <p>Untersuchungen und Diskussion der Annahmen bzgl. Transitivität (Ähnlichkeit), Homogenität und Konsistenz innerhalb des Netzwerkes wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• important clinical diversity in studies based on the age of the participants, stage of CKD and duration of treatment</li> <li>• 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.</li> <li>• there was an indication that global inconsistency was present within the networks for blood transfusion and hypertension</li> <li>• presence of low to moderate heterogeneity in networks for blood transfusion and hypertension</li> </ul> <p>→ Limitationen spiegeln sich in der GRADE-Bewertung wider</p>
<p><b>Cody JD et al., 2016 [3].</b></p> <p>Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this review was to ascertain the effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) treatment in predialysis patients primarily in terms of the timing of the onset of dialysis; but also that predialysis rHuEPO:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) corrects haemoglobin/haematocrit (markers of anaemia);</li> <li>2) improves quality of life; and</li> <li>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.</li> </ol>

<p>requiring dialysis.</p>	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients of any age with the anaemia of CKD who have not yet commenced dialysis</p> <p><b>Intervention:</b> rHuEPO irrespective of dose or mode of delivery</p> <p><b>Komparator:</b> placebo or no rHuEPO</p> <p><b>Endpunkt:</b> 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</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> to 29 June 2015</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 19 (n=993)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Risk of Bias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The risk of bias was reassessed for 13 studies; for the 6 studies only reported as a conference abstract (and therefore the risk of bias was not assessed)</li> <li>• Studies at unclear to high risk of bias</li> </ul> <p><i>Results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Most of the measures of progression of kidney disease showed no statistically significant difference.</li> <li>• The data from studies reporting quality of life or exercise capacity demonstrated an improvement in the treatment group.</li> <li>• Blood pressure control: no sig. differences in blood pressure detected between groups</li> <li>• No significant increase in adverse events</li> </ul> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>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.</p>
<p><b>Hahn D et al., 2017 [7].</b></p> <p>Short-acting erythropoiesis-stimulating</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p>

<p>agents for anaemia in predialysis patients.</p>	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients of any age (adults and children) with anaemia due to CKD (stages 2 to 5) of any severity, who were not receiving dialysis</p> <p><b>Intervention:</b> Short-acting ESAs including epoetins alpha, beta, delta, epoetin theta and biosimilars of epoetin alpha, epoetin zeta including different routes of administration, doses and frequencies</p> <p><b>Komparator:</b> k.A.</p> <p><b>Endpunkte:</b> death, correction of anaemia, QoL, hypertension and blood pressure outcomes, cardiovascular morbidity, cerebrovascular morbidity, adverse effects, Kidney function measures, need for iron supplementation</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 12 September 2016</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 14 RCTs (n=2616)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE for assessing of overall quality of evidence</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>The risk of bias was high in most studies.</p> <p><u>Comparison of different doses:</u></p> <p>no significant differences in final haemoglobin (Hb) levels</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• when dosing every 2 weeks was compared with weekly dosing (4 studies, 785 participants: MD -0.20 g/dL, 95% CI -0.33 to -0.07),</li> <li>• when 4 weekly dosing was compared with 2 weekly dosing (three studies, 671 participants: MD -0.16 g/dL, 95% CI -0.43 to 0.10) or</li> <li>• when different total doses were administered at the same frequency (4 weekly administration: 1 study, 144 participants: MD 0.17 g/dL 95% CI -0.19 to 0.53).</li> </ul> <p>Mortality was only detailed adequately in four studies and only one study included quality of life data (no statistical differences in the final QOL scores and mortality between groups receiving epoetin once weekly or two weekly)</p> <p><u>Comparison of different EPO</u></p> <p>Epoetin theta vs epoetin alpha (1 study, 288 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no significant differences in Hb levels (MD -0.02 g/dL, 95% CI -0.25 to 0.21, moderate quality of evidence).</li> <li>• no significant differences in all-cause mortality, transfusions, discontinuation of therapy (all low quality of evidence) and hypertension (moderate quality of evidence)</li> </ul>

	<p>Subcutaneous epoetin alpha vs with epoetin beta (1 study, 29 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• significantly higher pain scores with subcutaneous epoetin alpha compared with epoetin beta.</li> </ul> <p>Epoetin delta vs epoetin alpha ( 2 studies (165 participants))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• with no results available since the pharmaceutical company withdrew epoetin delta for commercial reasons.</li> </ul> <p>BiosimilarHX575 (s.c) vs epoetin alpha (s.c) (1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The study was stopped after patients receiving HX575 subcutaneously developed anti-epoetin antibodies and no results were available.</li> </ul> <p>Adverse events were poorly reported in all studies and did not differ significantly within comparisons.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>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</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Collister D et al., 2016 [4].</b></p> <p>The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effect of ESAs on HRQOL at different hemoglobin targets in adults with CKD who were receiving or not receiving dialysis.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Adults &gt;18 years of age with predialysis CKD (eGFR&lt;60ml/min/1.7 3m<sup>2</sup> for &gt;3 months) or end stage renal disease (hemodialysis or peritoneal dialysis) and anemia of CKD</p> <p><b>Intervention:</b> ESA (erythropoietin, darbopoetin) for the correction of anemia of CKD allowing any concomitant iron supplementation strategy</p> <p><b>Komparator:</b> placebo /intermediate hemoglobin target versus high hemoglobin target</p> <p><b>Endpunkt:</b> QoL: e.g. SF-36, KDQ, SIP, LASA, others</p> <p><b>Recherche:</b> in PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov. from date of their establishment until 1 November 2015.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 17</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Characteristics of the included studies:</i></p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 were in the nondialysis CKD population,</li> <li>• 4 were in the dialysis population,</li> <li>• 1 was in a combined sample.</li> </ul> <p>Comparisons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 studies on erythropoietin alfa (EPO) vs placebo,</li> <li>• 2 studies on darbepoetin (DPO) vs placebo,</li> <li>• 1 study on EPO vs DPO,</li> <li>• 11 studies on EPO vs EPO.</li> </ul> <p>Follow-up ranged from 8 w to 36 mo, with achieved hemoglobin ranging from 7.4 to 12 g/L for the placebo/lower hemoglobin target and 10.2 to 13.6 g/L for the higher hemoglobin target</p> <p>Studies were at unclear or high risk of bias.</p> <p><i>Results</i></p> <p><u>SF-36 (13 trials)</u></p> <p>Randomization to a higher hemoglobin target resulted in no statistically significant improvement in any SF-36 domain</p>

	<p><u>Kidney Disease Questionnaire (KDQ) (4 trials)</u></p> <p>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</p> <p><u>Subgroup Analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• improvement in Physical function in the nondialysis CKD subgroup (3.61 [CI, -6.54 to-0.67]), but this difference was not clinically significant.</li> <li>• no statistically significant differences in the dialysis CKD subgroup; however, only 2 studies reported data on SF-36 domains in patients undergoing dialysis.</li> </ul> <p>No other subgroup analyses showed meaningful differences in treatment efficacy</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>ESA treatment of anemia in patients with dialysis-dependent and -independent CKD to higher hemoglobin targets did not result in statistically or clinically significant differences in HRQOL.</p>
<p><b>Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC, 2015 [14].</b></p> <p>Mortality Risk of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With CKD: Systematic Review and Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: anemia in adults with chronic kidney disease, including those requiring dialysis  Intervention/Komparator: DPO versus EPO  Endpunkt: all-cause mortality</p> <p>Suchzeitraum: on June 1, 2014; all years  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/2 024  Qualitätsbewertung der Studien: nicht anhand eines Instrumentes bewertet</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>quality of trials (siehe Anhang)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• variable: all randomized, 3 double blinded, 6 open label, 5 published in peer reviewed literature, 3 published as</li> </ul>

	<p>abstracts, results from 1 trial only on the internet available</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies generally were subject to small enrollment and short follow-up, almost all were funded by industry sponsors</li> </ul> <p>results</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>126 deaths during follow-up (range from 20 to 52 weeks)</li> <li>No significant difference in mortality between patients randomly assigned to DPO versus EPO (OR, 1.33; 95% CI, 0.88-2.01)</li> </ul> <p>no treatment heterogeneity across studies detected (Q statistic = 4.60; P = 0.8)</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Few trials directly comparing DPO and EPO have been conducted and follow-up was limited. In aggregate, no effect of specific erythropoiesis-stimulating agent on mortality was identified, but the confidence limits were wide and remained compatible with considerable harm from DPO. Absent adequately powered randomized trials, observational postmarketing comparative effectiveness studies comparing these erythropoiesis-stimulating agents are required to better characterize the long-term safety profiles of these agents.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Publication bias nicht untersucht</li> <li>study supported by grant R01DK090181 from the National Institutes of Health, National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)</li> <li>Financial Disclosure: Winkelmayer reports having served within the past 36 months as a scientific advisor to and on data safety monitoring boards for different companies. Wilhelm-Leen declares that she had no relevant financial interests.</li> </ul>
<p><b>Covic A et al., 2014 [5].</b></p> <p>Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>... we decided 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.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> CKD patients stages 1–4 (as defined by the Kidney-Disease Outcomes and Quality Initiative [K-DOQI] guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stage 1 = GFR <math>\geq</math> 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>stage 2 = GFR 60–89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>stage 3 = GFR 30–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stage 4 = GFR 15–29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• stage 5 = GFR &lt;15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> not requiring dialysis)</li> </ul> <p><b>Intervention:</b> ESAs (EPO (α or β) or darbepoetin)</p> <p><b>Komparator:</b> lower doses of the same drugs or by a placebo or no treatment or blood transfusion</p> <p><b>Endpunkt:</b> low or high Hb targets</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> January 1966 to 1st of January 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19/8 129</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> according to recommendations from the Cochrane Collaboration</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• population sample sizes varied between 88 and 4,038 patients</li> <li>• study duration ranged from 12 weeks to 3.3 years</li> <li>• mean of the Glomerular filtration rate at the trial outsets: 16 to 51 ml/min 1.73 m<sup>2</sup></li> <li>• baseline albuminuria/proteinuria: 0.5 to 3.1 g/day</li> <li>• 2 studies did not include patients with diabetes mellitus</li> <li>• 1 study included only renal transplant recipients</li> <li>• Risk of bias: unclear to high</li> </ul> <p>Results:</p> <p>risk of end-stage kidney disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no difference (RR, 0.97 [CI 0.83–1.20], 17 trials, 8,104 participants),</li> </ul> <p>change in GFR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean Difference [MD] –0.45 [–2.21, 1.31], 9 trials, 1,848 participants)</li> </ul> <p>withdrawal of treatment due to adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR, 1.18 [CI 0.77–1.81], 10 trials, n = 1,958 participants for patients at higher hemoglobin (Hb) targets</li> </ul> <p>Mortality</p> <p>not statistically significant (Risk Ratio [RR] 1.10 [CI 0.90–1.35], 16 trials, n = 8,082 participants)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p>

	<p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disclosure Statements: Adrian Covic received speaker honoraria from different companies and is a member of the European Renal Best Practices Board. David Goldsmith received speaker honoraria from different companies.</li> <li>• Role of Funding Source: No funding source was available for this study.</li> </ul>
<p><b>Alsaimy N, Awaisu A, 2014 [1].</b> Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> non-dialysis-dependent CKD patients  <b>Intervention:</b> MPG-EPO  <b>Komparator:</b> other erythropoiesis stimulating agents (in particular darbepoetin alfa)  <b>Endpunkt:</b> efficacy and tolerability  <b>Recherche:</b> in 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.  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4/1 155  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> using Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• literature search only found studies comparing MPG-EPO to darbepoetin</li> <li>• no head-to-head studies comparing MPG-EPO with other ESAs</li> <li>• Jadad score ranged between 2 and 3 out of 5, predominantly due to the open-label design of the trials</li> <li>• 3 published in biomedical literature, 1 reported in ClinicalTrials.gov</li> </ul> <p>Quellen:</p> <p>43. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. <i>Neph Dial Trans.</i> 2011;26:3980–6.</p> <p>44. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. <i>CJASN.</i> 2008;3:337–47.</p> <p>45. Kessler M, Martínez-Castelao A, Siamopoulos KC, Villa G, Spinowitz B, Dougherty FC, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks in patients with chronic kidney disease not on dialysis: The</p>

	<p>ARCTOS extension study. Hemodial Int. 2010;14:233–9.</p> <p>46. Hoffmann-La Roche. A study of subcutaneous mircera in patients with chronic kidney disease, not on dialysis. 2011. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442702">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442702</a>.</p> <p><b>Results</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• changes in Hb level from baseline demonstrate that MPG-EPO clinically non-inferior to darbepoetin alfa</li> <li>• MPG-EPO-treated patients experienced a lower rate of Hb level above the target range of 12–13 g/dL than darbepoetin treated patients</li> <li>• proportion of patients requiring RBC transfusion higher among patients who received darbepoetin alfa than those who received MPG-EPO</li> <li>• time to Hb response longer with MPG-EPO than with darbepoetin</li> <li>• incidences of serious adverse events similar between the 2 drugs</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There are currently only few well-designed head-to-head RCTs investigating the efficacy and safety of MPG-EPO compared with other ESAs in non-dialysis-dependent patients. MPG-EPO therapy compared with darbepoetin alfa has demonstrated favorable effects of increasing and maintaining hemoglobin concentrations to recommended target levels. This mini-review is not conclusive due to limited number of studies. Therefore, the beneficial effects and tolerability of MPG-EPO among non-dialysis-dependent CKD patients should be further investigated, given the economic and clinical benefits of managing anemia in this population.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• study self-initiated and self-supported; no funding obtained</li> <li>• authors have no competing interests to declare</li> </ul>
<p><b>Vinhas J et al., 2012 [13].</b></p> <p>Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluation of the benefits and harms of treating anaemia with ESAs in patients with CKD</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adults with CKD</p> <p><b>Intervention/Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• different doses of ESAs targeting two different haemoglobin levels</li> <li>• ESAs vs placebo</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b> cascular access thrombosis, stroke, risk of ESRD and all-cause mortality</p>

cardiovascular risk: a meta-analysis	<p><b>Studiendesign:</b> RCT, Dauer <math>\geq</math> 12 Monate, mit <math>\geq</math>500 Patienten</p> <p><b>Recherche:</b> 01/2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (n=7902)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>the adequacy of randomisation, allocation concealment, blinding of patients, blinding of investigators, blinding of outcome assessors, use of intention-to-treat analysis, loss to follow-up, early stopping of trial, funding source, study chair and design, and Jadad score</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Studien (N=7902) eingeschlossen</li> <li>• Studienqualität gering bis moderat, eine Studie mit geringem Biasrisiko</li> </ul> <p>Höhere versus niedrigere Hb-Zielwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality: RR 1.148, 95%CI: 0.977-1.350</li> <li>• End-Stage Renal Disease: RR 1.089, 95%CI:0.986-1.203</li> <li>• Stroke: RR 1.735, 95%CI: 1.323-2.275</li> <li>• Vascular Access Thrombosis: RR 1.343, 95%CI: 1.162-1.554</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In CKD patients, treatment of anaemia with ESAs targeting a higher haemoglobin value does not lower mortality or reduce the risk of ESRD, and may increase cardiovascular risk.</p>

## Leitlinien

<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [10].</b></p> <p>Anaemia management in chronic kidney disease (NG8)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This guideline covers the management of anaemia in adults, children and young people with a clinical diagnosis of anaemia associated with CKD.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>The basic steps in the process of producing a guideline are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– developing clinical evidence-based questions</li> <li>– systematically searching for the evidence</li> <li>– critically appraising the evidence</li> <li>– incorporating health economic evidence</li> <li>– distilling and synthesising the evidence and writing recommendations</li> <li>– grading the evidence statements and recommendations</li> <li>– agreeing the recommendations</li> <li>– structuring and writing the guideline</li> <li>– updating the guideline.</li> </ul> <p>Update: erste Version von 2006, This is a partial update of the 2011 clinical guideline on Anaemia Management in Chronic Kidney Disease.</p> <p>Suchzeitraum: searches were updated on 14 August 2014</p> <p>LoE/GoR: siehe Anhang für Empfehlungen aus 2006 (später GRADE angewendet)</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>nur für einige Fragen systematische Literaturrecherchen durchgeführt,</i></li> <li>• <i>unklar, wie die Aktualität der „alten“ Empfehlungen überprüft wurde</i></li> </ul>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Clinical utility of ESA therapy in iron-replete patients</u></p> <p>1.2.3 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]</p> <p>1.2.4 ESAs need not be administered where the presence of comorbidities, or the prognosis, is likely to negate the benefits of correcting the anaemia. [2006]</p> <p>1.2.5 Initiate a trial of anaemia correction when there is uncertainty</p>

over whether the presence of comorbidities, or the prognosis, would negate benefit from correcting the anaemia with ESAs. [2006]

1.2.6 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]

1.2.7 Review all people started on ESA therapy after an agreed interval in order to decide whether or not to continue using ESAs. [2006]

Quellen:

A comprehensive literature search did not identify any studies that were suitable to address the clinical or economic aspects of this section, therefore no evidence statements are given.

### Benefits of treatment with ESAs

1.3.1 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]

Quellen:

1 Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ*. 1990; 300(6724):573-578 (LoE 1+)

66 Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M, Posen G, Fay W, Beecroft ML et al. Effect of recombinant human erythropoietin on hospitalization of hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*. 1995; 43(3):184-188 (LoE 2+)

67 Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(4) (LoE 1+)

256 Nissenson AR, Korbet S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995; 5(7):1517-1529 ((insufficient mortality data)

### Blood transfusions

1.3.3 In people with anaemia of CKD, there may be situations where a transfusion is indicated clinically. In these cases, follow the relevant national guidance.\* [2006, amended 2015]

\* NICE is developing the guideline 'Blood transfusion' (publication expected November 2015).

Quellen:

77 Crowley JP, Valeri CR, Metzger JB, Pono L, Chazan JA. Lymphocyte subpopulations in long-term dialysis patients: a case-controlled study of the effects of blood transfusion. *Transfusion*. 1990; 30(7):644-647 (LoE 2+)

### Comparisons of ESAs

1.3.4 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]

Quellen:

257 Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C et al. Randomized,

	<p>controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases. 2002; 40(1):110-118 (LoE 1+)</p> <p>358 Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2005; 16(5):1463-1470 (LoE 1+)</p>
<p><b>Department of Veterans Affairs, Department of Defense (VA/DoD), 2014 [9].</b></p> <p>Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>The guideline development process for the 2014 CPG update consisted of the following steps:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Formulating evidence questions (Key Questions)</li> <li>2. Conducting the systematic review</li> <li>3. Convening a face-to-face meeting with the CPG Champions and Work Group members</li> <li>4. Drafting and submitting a final CPG about the management of CKD to the VA/DoD EBPWG</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update: Version 3.0 – 2014</li> <li>– Suchzeitraum: 2007 through December 12, 2013</li> </ul> <p>LoE/GoR: GRADE-Systematik</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Safety and Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents</u></p> <p><i>Recommendation</i></p> <p>29 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)</p> <p>30 We recommend against initiating ESAs at a hemoglobin level greater than 10 g/dL. (Strong Against)</p> <p><i>Discussion</i></p> <p>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 <u>drugs not being available on the U.S. market</u>. Therefore, the Work</p>

	<p>Group was not able to compare specific ESA drugs against each other or different dosing strategies based on the recent literature review.</p> <p>Quellen:</p> <p>135. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, et al. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: A randomized controlled study. <i>Ther Apher Dial.</i> Oct 2011;15(5):431-440.</p> <p>136. Patel M, Thimons DG, Winston JL, Langhoff W, McGowan T. An open-label, randomized, multicenter, controlled study of epoetin alfa for the treatment of anemia of chronic kidney disease in the long term care setting. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> Mar 2012;13(3):244-248.</p> <p>137. Villar E, Lievre M, Kessler M, et al. Anemia normalization in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Results of the NEPHRODIAB2 randomized trial. <i>J Diabetes Complications.</i> Jul-Aug 2011;25(4):237-243.</p> <p>138. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>N Engl J Med.</i> Nov 19 2009;361(21):2019-2032.</p> <p>139. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. <i>Ann Intern Med.</i> Jul 6 2010;153(1):23-33.</p> <p>140. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. <i>Am J Kidney Dis.</i> Jan 2013;61(1):44-56.</p> <p>141. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;3:Cd009297.</p> <p>142. Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2012;7(8):e43655.</p> <p>143. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. <i>N Engl J Med.</i> Sep 16 2010;363(12):1146-1155.</p> <p>144. Skali H, Parving HH, Parfrey PS, et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with darbepoetin alfa: The trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT) experience. <i>Circulation.</i> Dec 20 2011;124(25):2903-2908.</p> <p>145. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. <i>N Engl J Med.</i> Nov 16 2006;355(20):2085-2098.</p> <p>146. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. <i>N Engl J Med.</i> Nov 16 2006;355(20):2071-2084.</p> <p>147. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Modified dosing recommendations to improve the safe use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease. <i>Drug Safety and Availability</i> 2011; <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm</a>. Accessed Aug 1, 2014.</p>
<p><b>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group 2012, [8].</b></p> <p>KDIGO clinical practice guideline for anemia in</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Evaluating anemia treatment, including treatment resistance</p> <p><u>Population</u> Adults and children with CKD, any stage and any comorbidity (including cancer, CVD, etc.)</p> <p><u>Intervention</u> RBC transfusions; Iron (all forms, routes of administration, dosages), ESA (all forms, dosages, targets, protocols, etc), pharmacological and non-pharmacological adjuvants to ESA including L-carnitine, vitamin C, androgens, pentoxifylline; other interventions used to treat or enhance the treatment of anemia or anemia-related symptoms</p> <p><u>Comparator</u> Other interventions, “no” interventions, different forms, routes of administration, dosages, targets, protocols, schedules, etc.</p>

<p>chronic kidney disease</p>	<p><u>Outcomes</u> Death, Cardiac events, Stroke, CKD progression, Quality of life, Thromboembolic events, Pulmonary embolism, Symptomatic deep vein thrombosis, Loss of vascular access, Transfusion requirements, Cognitive function, Sexual function, Other similar quality of life measures, Objective physical function tests, Infections, Loss of transplant eligibility due to antibody sensitization, Antibody sensitization, New cancer or progression of existing cancer, Seizure, Other clinically important adverse events, ESA dose: for comparisons of different ESA regimens and for iron and adjuvant interventions, Achieved Hb/Hb variability for comparisons of different ESA regimens and for iron and adjuvant interventions</p> <p><u>Study Design</u> RCTs, N≥50 per arm, Minimum follow-up duration: 6 months</p>
	<p><u>Methodik:</u></p> <p>The International Society of Nephrology (ISN) aspires towards the elimination of kidney disease worldwide.</p> <p>Guideline development process included the following sequential and concurrent steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appointing Work Group members and Evidence Review Team (ERT).</li> <li>• Discussing process, methods, and results.</li> <li>• Developing and refining topics.</li> <li>• Identifying populations, interventions or predictors, and outcomes of interest.</li> <li>• Selecting topics for systematic evidence review.</li> <li>• Standardizing quality assessment methodology.</li> <li>• Developing and implementing literature search strategies.</li> <li>• Screening abstracts and retrieving full text articles based on predefined eligibility criteria.</li> <li>• Creating data extraction forms.</li> <li>• Data extracting and performing critical appraisal of the literature.</li> <li>• Grading the methodology and outcomes in individual studies.</li> <li>• Tabulating data from individual studies into summary tables.</li> <li>• Grading quality of evidence for each outcome across studies, and assessing the overall quality of evidence across outcomes with the aid of evidence profiles.</li> <li>• Grading the strength of recommendations based on the quality of evidence and other considerations.</li> <li>• Finalizing guideline recommendations and supporting rationale statements.</li> <li>• Sending the guideline draft for peer review to the KDIGO Board of Directors in June 2011, and for public review in September 2011.</li> </ul>

- Publishing the final version of the guideline.
- *Update: ältere Versionen von 2006 und 2007*
- *Suchzeitraum: last conducted in October 2010, supplemented with additional evidence through March 2012*

LoE/GoR: based on GRADE

- LoE A: High,
- LoE B: Moderate,
- LoE C: Low,
- LoE D: Very Low
- GoR 1: We recommend (The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.)
- GoR 2: We suggest (The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined)

*Sonstige methodische Anmerkungen:*

Interessenkonflikterklärungen liegen vor

Empfehlungen

Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD

ESA INITIATION

3.1: Address all correctable causes of anemia (including iron deficiency and inflammatory states) prior to initiation of ESA therapy. (Not Graded)

3.2: In initiating and maintaining ESA therapy, we recommend balancing the potential benefits of reducing blood transfusions and anemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., stroke, vascular access loss, hypertension). (1B)

Quellen:

118. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590.

119. Parfrey PS, Wish T. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 423–425.

122. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; 300: 573–578.

123. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548–554.

124. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.

125. Furuland H, Linde T, Ahlmen J et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353–361.

126. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2180–2189.

127. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.

128. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
129. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1669–1675.
130. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 726–733.
131. FDA presentation at Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) meeting, 18 October 2010.  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM231978.pdf>.
132. Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A et al. Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 845–855.
133. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesisstimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23–33.
134. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV et al. Impact of erythropoiesisstimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 519–534.
135. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesisstimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 535–548.

**3.3: We recommend using ESA therapy with great caution, if at all, in CKD patients with active malignancy—in particular when cure is the anticipated outcome—(1B), a history of stroke (1B), or a history of malignancy (2C).**

Quellen:

136. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996–5010.
137. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
138. Skali H, Parving HH, Parfrey PS et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011; 124: 2903–2908.

**3.4.1: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $\geq 10.0$  g/dl ( $\geq 100$  g/l), we suggest that ESA therapy not be initiated. (2D)**

**3.4.2: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $< 10.0$  g/dl ( $< 100$  g/l) we suggest that the decision whether to initiate ESA therapy be individualized based on the rate of fall of Hb concentration, prior response to iron therapy, the risk of needing a transfusion, the risks related to ESA therapy and the presence of symptoms attributable to anemia. (2C)**

**3.4.3: For adult CKD 5D patients, we suggest that ESA therapy be used to avoid having the Hb concentration fall below 9.0 g/dl (90 g/l) by starting ESA therapy when the hemoglobin is between 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l). (2B)**

**3.4.4: Individualization of therapy is reasonable as some patients may have improvements in quality of life at higher Hb concentration and ESA therapy may be started above 10.0 g/dl (100 g/l). (Not Graded)**

3.4.5: For all pediatric CKD patients, we suggest that the selection of Hb concentration at which ESA therapy is initiated in the individual patient includes consideration of potential benefits (e.g., improvement in quality of life, school attendance/performance, and avoidance of transfusion) and potential harms. (2D)

Quellen (s.o. und ...):

58. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Section III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S86–108.

139. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055–1062.

140. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year followup study. *J Pediatr* 2006; 149: 671–675.

141. Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 292–297.

142. Morris KP, Sharp J, Watson S et al. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 580–586.

143. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1017–1023.

#### TYPE OF ESA

3.11.1: We recommend choosing an ESA based on the balance of pharmacodynamics, safety information, clinical outcome data, costs, and availability. (1D)

3.11.2: We suggest using only ESAs that have been approved by an independent regulatory agency. Specifically for ‘copy’ versions of ESAs, true biosimilar products should be used. (2D)

Quellen:

158. Boven K, Stryker S, Knight J et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005; 67: 2346–2353.

159. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469–475.

160. Macdougall IC, Ashenden M. Current and upcoming erythropoiesisstimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 117–130.

#### ADJUVANT THERAPIES

3.16.1: We recommend not using androgens as an adjuvant to ESA treatment. (1B)

3.16.2: We suggest not using adjuvants to ESA treatment including vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, L-carnitine, and pentoxifylline. (2D)

Quellen:

170. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 264–267.

171. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 495–500.

172. Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis.

Nephron Clin Pract 2005; 99: c102–c106.

173. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986; 261: 14273–14277.

174. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC et al. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; 20: 155–163.

175. Deved V, Poyah P, James MT et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1089–1097.

176. Shahrbano K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 933–936.

177. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 644–654.

178. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U et al. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 366–370.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 [2].</b></p> <p>Erythropoiesis Stimulating Agents in Chronic Kidney Disease: Clinical Effectiveness and Guidelines</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1. What are the clinical benefits and harms of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of patients with chronic kidney disease and hemoglobin <math>\geq 100</math> g/L?</p> <p>2. What are the evidence-based guidelines for erythropoiesis stimulating agents in the treatment of patients with chronic kidney disease and hemoglobin <math>\geq 100</math> g/L?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients with CKD and Hb <math>\geq 100</math> g/L with no symptoms of anemia  <b>Intervention:</b> ESAs  <b>Komparator:</b> Delayed ESAs, Other therapies  <b>Endpunkt:</b> Clinical effectiveness (benefits [normalize Hb levels, survival] and harms) Guidelines</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> between January 1, 2010 and March 4, 2015  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 SR, 1 RCT reported in two publications, and 2 evidence-based guidelines identified; no relevant HTA identified</li> <li>• References where it was stated that patients had anemia but where symptom status was unclear were included in this report.</li> </ul> <p>One systematic review<sup>1</sup> of randomized trials examined the potential effects of targeted hemoglobin (Hb) levels (high Hb, approximately 13.0 g/dL; low Hb, approximately 10.0 g/dL) on clinical outcomes in CKD patients with anemia who were treated with ESAs. The authors reported a statistically significant increased risk of mortality, hospitalization, stroke, and hypertension with high Hb levels, but no increased risk in non-fatal myocardial infarction and renal replacement therapy. The authors concluded that targeting low Hb levels was beneficial to CKD patients, with this benefit being greater in the pre-dialysis population.<sup>1</sup></p> <p>Another systematic review and meta-analysis<sup>2</sup> of randomised controlled trials, which allocated patients to different ESA doses, reported that higher Hb targets were associated with increased risk of vascular access thrombosis and stroke. No impacts of higher Hb targets were observed on end-stage renal disease or all-cause mortality.<sup>2</sup></p>

The identified RCT<sub>3</sub> examined the effects of maintaining high Hb on renal function in patients with CKD who were not on dialysis. Patients were randomized to either a high Hb group (Hb equal to 11.0 g/dL through 13.0 g/dL) receiving darbepoetin alfa or a low Hb group (Hb equal to 9.0 g/dL through 11.0 g/dL) with epoetin alfa. Three-year cumulative renal survival rates were higher in the high Hb group compared with the low Hb group (39.9% versus 32.4%, respectively) although this difference was not statistically significant. Lower event rates were observed in the high Hb group; however, there were no between-group differences in the incidence of serious adverse cardiovascular events and no safety issues were noted in either group. In a separate publication of the same trial,<sup>4</sup> the authors reported a statistically significantly greater impact on quality of life in the high Hb group. In addition, a statistically significant decrease in the left ventricular mass index was observed in the high Hb group, while this index remained stable in the low Hb group.

Quellen:

#### **Systematic Reviews and Meta-analyses**

1. Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2012 [cited 2015 Mar 11];7(8):e43655. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431367> PubMed: PM22952731 (→ von dieser Synopse ausgeschlossen aufgrund anderer Fragestellung)

2. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. Nephron Clin Pract. 2012;121(3-4):c95-101. PubMed: PM23182871 (→Einschluss in Evidenzsynopse)

#### **Randomized Controlled Trial**

3. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. Ther Apher Dial. 2012 Dec;16(6):529-40. PubMed: PM23190512

4. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. Ther Apher Dial. 2011 Oct;15(5):431-40. PubMed: PM21974695

#### **Guidelines and Recommendations**

5. National Guideline Clearinghouse [Internet]. Rockville (MD): Agency for healthcare Research and Quality (AHRQ); [1997] -. Guideline summary: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. 2012 Aug [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38245&search=erythropoiesis+stimulating>. (siehe unten)

6. Mikhail A, Shrivastava R, Richardson D. *Clinical practice guidelines: anaemia of CKD. Draft Version [Internet]. 5th ed., 2009-2012. Petersfield (Hampshire): UK Renal Association; 2010 Feb 15 [cited 2015 Mar 4]. Available from: [http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/Anaemia\\_in\\_CKD\\_Draft\\_Version\\_-\\_15\\_February\\_2010.pdf?sfvrsn=0](http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/Anaemia_in_CKD_Draft_Version_-_15_February_2010.pdf?sfvrsn=0)*

#### **4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Two systematic reviews, one randomized controlled trial reported in two publications, and two evidence-based guidelines were identified regarding erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.04.2017

#	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	#12 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 19.04.2017

#	Suchfrage
1	chronic renal insufficiency[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 haemodialy*[Title/Abstract]) OR hemodialy*[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	(#12) AND ((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	(#13) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.04.2017

#	Suchfrage
1	chronic renal insufficiency[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 haemodialy*[Title/Abstract] OR hemodialy*[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	(#12) AND ((((((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	((#13) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT]))

## Literatur

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. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: clinical effectiveness and guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar-2015/RB0815%20Erythropoiesis%20stimulating%20agents%20in%20CKD%20Final.pdf>.
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://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003266.pub3/abstract>.
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. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), vom 23. Juni 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1341/2011-06-23\\_AM-RL-IV\\_Erythropoese\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1341/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_BAnz.pdf).
7. **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://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011690.pub2/abstract>.
8. **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.
9. **Management of Chronic Kidney Disease Working Group.** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care, Version 3.0 [online]. Washington DC (USA): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2014. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPG2014.pdf>.
10. **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: 20.04.2017]. (NICE guideline; Band 8). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/evidence/full-guideline-pdf-70545133>.

11. **Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF.** Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(3):Cd009297.  
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009297.pub2/abstract>.
12. **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://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010590.pub2/abstract>.
13. **Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, Parreira L, Vaz A.** Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. Nephron Clin Pract 2012;121(3-4):c95-101.
14. **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

**Tabelle 1 :** aus Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. 2015

**Table 1.** Description of Included Studies and Key Quality Measures

Study	Design and Study Population	N	Double-Blinded	Full-Text Publication	Follow-up Period
Coyne et al <sup>11</sup> (2000) (Amgen #980211)	ESRD- and ESA- naive patients 3:1 randomly assigned to weekly DPO vs 3×/wk EPO	122	No	No	20 wk
Locatelli et al <sup>6</sup> (2001) (Amgen #980202)	Non-ESRD and ESA-naive patients with eGFR ≤ 30 mL/min, 3:1 randomly assigned to DPO weekly vs EPO 2×/wk	166	No	Yes	24 wk
Allon et al <sup>7</sup> (2002) (Amgen #970235)	ESRD patients already on EPO 1:1:1 randomly assigned to DPO weekly, DPO 3×/wk, or EPO 3×/wk	47	No	Yes	52 wk
Nissenson et al <sup>8</sup> (2002) (Amgen #980117)	ESRD patients already on EPO 2:1 randomly assigned to EPO 3×/wk vs DPO weekly	507	Yes	Yes	28 wk
Vanrenterghem et al <sup>9</sup> (2002) (Amgen #980200)	ESRD patients already on EPO 2:1 randomly assigned to DPO weekly or every other week vs epoetin (82% EPO; 18% epoetin beta) 1-3×/wk	522	No	Yes	52 wk
Hori et al <sup>12</sup> (2004) (Kirin Pharma Co)	ESRD patients already on EPO 2-3×/wk 1:1 randomly assigned to continue EPO vs DPO weekly	120	Yes	Yes	28 wk
Amgen #200010125 <sup>15</sup> (2005)	African American ESRD patients already on EPO 3×/wk 1:1 randomly assigned to continue EPO vs DPO weekly	407	Yes	No	28 wk
Li et al <sup>10</sup> (2008) (Kirin Pharma Co)	ESRD patients on peritoneal dialysis already on EPO 1:1 randomly assigned to continue EPO either 5 or 10×/mo vs DPO weekly or 2×/mo	45	No	No	24 wk
Jo et al <sup>14</sup> (2010)	Non-ESRD patients with eGFRs of 23 ± 10 mL/min; in first trial period, 1:1 randomly assigned to EPO or DPO weekly for 2 mo; in second trial period, patients who received EPO in the initial arm crossed over to DPO after a washout period; patients who received DPO in the initial arm crossed over to EPO after a washout period	74	No	No	2 mo
Bernieh et al <sup>13</sup> (2014)	ESRD patients already on EPO 1:1 randomly assigned to continue EPO 1-3×/wk y vs DPO weekly or every other week	139	No	Yes	24 wk

*Note:* All studies were randomized. When applicable, company names and study numbers for sponsors are listed in the first column. Abbreviations: DPO, darbepoetin alfa; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPO, epoetin alfa; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; ESRD, end-stage renal disease.

**Tabelle 2:** Grading the evidence statements and recommendations, aus National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015

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 <b>AND</b> 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 <sup>242</sup> .			

**Abbildung 1:** Grading the evidence statements and recommendations, aus National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015