



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Vadadustat (D-1073)**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Ammer

Herr Dr. Hellmann

Frau Dr. Barton

Herr Fischer

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

Herr Dr. Weinreich

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

Herr Prof. Dr. Rosenberger

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

Herr Prof. Dr. Eckardt

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

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Zieschang

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

Frau Pohl

Frau Bazarganipour

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Authmann

Herr Siegmeier

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit ESAs ist eine Substitutionstherapie, das heißt biotechnologisch hergestelltes rekombinantes Epo wird als kühlpflichtiges Protein subkutan oder intravenös

über Spritzen verabreicht, in der Regel niedrig dosiert, zu einzelnen Dialysesitzungen, Montag, Mittwoch, Freitag oder praktikabler und höher dosiert, einmal pro Woche oder gar alle zwei oder vier Wochen, also eine Substitution von rekombinantem Epo, ähnlich dem körpereigenen Hormon bzw. Wachstumsfaktor, das Nierenkranke zu wenig herstellen. Aber spätestens seit CREATE und CHOIR wissen wir, dass diese supraphysiologischen Konzentrationen auch Risiken mit sich bringen.

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

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

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

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

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

Bezüglich der Sicherheit, ein zentraler Aspekt in der Nutzenbewertung, die bei dieser multimorbiden und schwerkranken Patientenpopulation ein besonders wichtiger Aspekt ist: Hier zeigt Vadadustat signifikante Vorteile in der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – SUE – im Vergleich zu ESAs. Sowohl die Gesamtrate der Ereignisse als auch die Gesamtzahl schwerwiegender Ereignisse in der Systemorganklasse

Herzerkrankung waren unter Vadadustat signifikant geringer. Hier meine ich insbesondere Vorteile bezüglich unerwünschter Ereignisse, Hyperkaliämie oder Verschlechterung Hypertonie. Hier gab es signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat. Das sind durchaus Nebenwirkungen, die unter ESA-Behandlung häufig auftreten können. In der Gesamtschau weisen also die Unterschiede in den Nebenwirkungshäufigkeiten auf eine langfristige Verringerung des kardiovaskulären Risikos unter Vadadustat hin.

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

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

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

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

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

Frage habe ich auf der Liste, aber ich würde zunächst diese Frage beantwortet haben. Herr Doktor Zieschang von der AkdÄ.

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

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

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

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

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

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

attraktiv. Man hat wirksame Alternativen, die wir bislang in dieser Form nicht hatten, die jetzt über die HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren in den Markt kommen. Da sehe ich durchaus eine Indikation für Substanzen wie Vadadustat, dass das im Handling einfacher ist, zuverlässiger, weil man auf Transport und Lagerung weniger genau achten muss. Die Punkte Einnahmetreue, Korrektheit, Abstand zum Phosphatbinder sind vorhanden, gelten aber auch für andere Medikamente. Das ist nichts, was für Dialysepatienten grundsätzlich vollkommen neu und ungewohnt ist. Das lässt sich sicher machen.

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

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

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

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

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

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

**Frau Teupen:** Nein, vielen Dank.

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

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

Wenn wir in Deutschland oder in Europa eine Obergrenze von 12 Gramm pro Deziliter ansehen, im amerikanischen Bereich ist es mit 11 Gramm pro Deziliter sogar noch niedriger, wir können gar nicht, wollen gar nicht so hochspringen, dass wir da eine signifikante

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

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

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

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

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Weinreich (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen):** So würde ich das auch sehen. Wir haben sicherlich eine Abdeckung von gut und gerne um die 90 Prozent aller Patienten, die in irgendeiner Form eine Anämie-Therapie an der Dialyse brauchen und bekommen, in der Regel bisher überwiegend mit konventionellen Erythropoetinen oder



langwirksamen Erythropoetinen oder auch zunehmend mehr mit Hilfsstabilisatoren. Zur Frage der Umstellung: Es ist tatsächlich so, wie Herr Hellmann sagt, es gibt keine klaren Leitlinien und Regeln. Im Alltag wird man einen Patienten als Epo-resistent ansehen und dann zu einer Umstellung greifen. Wenn man sich wünscht, dass man eine klare statistischen Aussage treffen und sagen kann, wie viele es sind, neige ich dazu zu sagen, Herr Hellmann, 20 Prozent halte ich dann doch für sehr pessimistisch oder aus Ihrer Sicht vielleicht für optimistisch.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Witt:** Frage beantwortet, danke schön.

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

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

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

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

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

In diesem Kontext möchte ich anmerken, das ist für uns auch deshalb wichtig, weil wir einen Effekt in der SOC-Herzerkrankung zugunsten von Vadadustat sehen, der den SUE-Effekt zugunsten von Vadadustat maßgeblich treibt. Das sieht man in den Ergebnissen. In dem Zusammenhang ist auch interessant, dass man eine Imbalance zur Baseline in einem wichtigen Risikofaktor sieht, und zwar haben wir mehr Patienten mit der Vorgeschichte einer

kardiovaskulären Erkrankung im Kontrollarm als im Interventionsarm. Aber das einmal zur Seite gestellt. Nun bitte die Antwort der AkdÄ auf meine Frage zur nicht adäquaten Dosierung von Darbepoetin und den möglichen Konsequenzen dessen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich habe jetzt noch eine Anschlussfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Tat war es so, dass es im Studienprotokoll in den ersten zwei Jahren keine Dosierungsvorschriften gab. Diese aus Sicht der AkdÄ kritischen Passagen, die wir gerade diskutiert haben, wurden erst in der dritten Protokollversion aufgenommen. Vorher gab es

ein webbasiertes System, in dem die Vorgaben der Fachinformation implementiert sein sollten. Die Verwendung dieses Systems wurde aber ab Beginn 2018, war es, glaube ich, aufgrund von Fehlfunktionen eingestellt. Hier scheint es Probleme gegeben zu haben. Vielleicht können Sie dazu nochmals ausführen und auch dazu, wie wir sicher sein können, dass es in den ersten zwei Jahren keine Dosierung entgegen der Zulassung bzw. der Leitlinienempfehlung, insbesondere im Kontrollarm, gab.

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

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

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

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

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

**Frau Preukschat:** Nein. Danke schön.

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Hellmann (MEDICE):** Es ist tatsächlich so, dass die Abbruchraten wegen UE unter Vadadustat signifikant größer waren als beim Darbepoetin. Gleichwohl möchte ich an der Stelle vielleicht einordnend hinzufügen, dass die absolute Rate dieser Therapieabbrüche mit gut 5 Prozent doch vergleichsweise gering war. In der Regel handelte es sich hier um gastrointestinale Nebenwirkungen. Das waren in der Regel keine schwerwiegenden Ereignisse. Deshalb hat das IQWiG diese Abbrüche auch nicht der Kategorie „schwerwiegende Gründe“ attribuiert.

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

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

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

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

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

das mal bildhaft zu sagen. Das spielt wahrscheinlich ein Stück weit in solche Sachen hinein. Ich glaube schon, dass man das berücksichtigen darf.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Rosenberger (Kuratorium für Hemodialyse Erfurt):** Wie gesagt, das war keine Double-Blind-Studie, sondern das war offen. Die Patienten wussten entweder, ich muss nichts tun und bekomme das ESA über die Maschine. Viele Patienten schlafen in der Dialyse und bekommen es nicht mit. Es ist psychologisch ganz anders, wenn der Patient selber die Tablette einnehmen muss und sie zwei Jahre in einer Studie sind ... (akustisch unverständlich) bei jeder Visite. Da behauptet zum Beispiel eine Patientin, ich bekomme von dem Metamizol Durchfall, das Sie mir verschrieben haben. Sie nimmt seit vier Wochen Metamizol und sie nimmt noch Lactulose. Patienten stellen gerne mal einen Zusammenhang zu einem Eingriff oder einer Tablette her, der einer Überprüfung nicht standhält. Als Prüfarzt versucht man, den Patienten das zu erklären, aber wir haben auch Patienten, die dann voll davon überzeugt sind, auch wenn es sehr wahrscheinlich nicht stimmt, dass eine gewisse Maßnahme für sie schlecht ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Witt:** Ja, danke.

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

**Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE):** Vielen Dank, Professor Hecken. Vielen Dank an alle Beteiligten, insbesondere die Kliniker. Meine Aufgabe ist es, hier ein mittelständisches Haus mit der Produktion in Deutschland zu vertreten und dies für 1.200 Beschäftigte am Leben zu erhalten, aber insbesondere als Mediziner den Therapeuten Optionen für eine individualisierte Therapie und ein optimiertes Patientenmanagement anzubieten. Das erklärt auch den Schritt hin zum NCE, zur Innovation, auch aus der Erfahrung, dass man mit Schrittinnovationen recht schnell im Festbetragssystem oder in der Substitution mit Generika aus Fernost landet.

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr