

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Roxadustat (Evrenzo™)*

Astellas Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 03.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Kriterien zu Population, Intervention und Vergleichstherapie für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	11
Tabelle 1-8: Anwendung der Einschlusskriterien bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT.....	15
Tabelle 1-9: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA .....	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA .....	18
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µg	Mikrogramm
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
äq.	Äquivalent
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B.V.	Niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung ( <i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i> )
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein ( <i>breast cancer resistance protein</i> )
bzgl.	Bezüglich
ChiCTR	Chinesisches Register für klinische Studien ( <i>Chinese clinical trial registry</i> )
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
CYP2C8	Gen für Cytochrom P4502C8
DD	Dialysepflichtig ( <i>dialysis dependent</i> )
dl	Deziliter
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanz ( <i>erythropoiesis-stimulating agent</i> )
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HIF-PHi	Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor
ICD(-10-GM)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, deutsche Anpassung ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification</i> )
i. d. R.	In der Regel
IE	Internationale Einheit

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
iv	Intravenös
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Max.	Maximal
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n. a.	Nicht anwendbar
NDD	Nicht dialysepflichtig ( <i>non dialysis dependent</i> )
ng	Nanogramm
OATP1B1	Organisches Anionentransportprotein 1B1 ( <i>organic anion transport protein 1B1</i> )
PD	Peritonealdialyse
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
rHuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoietin
sc	Subkutan ( <i>subcutaneous</i> )
TSAT	Transferrin-Sättigung ( <i>transferrin saturation</i> )
TVE	Thrombotisches vaskuläres Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A9	Gen für UDP-glucuronosyltransferase
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
Vgl.	Vergleiche
Wo.	Woche
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>Anschrift:</b>	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Roxadustat
<b>Handelsname:</b>	Evrenzo™
<b>ATC-Code:</b>	B03XA05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42135
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16787410 16787427 16787433 16787456 16787462
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D63.8
<b>Alpha-ID</b>	I116288 I116289 I116290 I92862
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD).	18.08.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	ESA
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV fand am 26.06.2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-057). Für die Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer renaler Anämie bei CKD bestimmt der G-BA folgende zVT:

- Ein ESA.

Der G-BA betont hierbei, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere Eisenmangel) auszuschließen sind und dass die Angaben der jeweiligen FI zu berücksichtigen sind.

Astellas stimmt der Festlegung der zVT des G-BA zu.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Identifizierung bewertungsrelevanter RCT zu Roxadustat wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern und in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Es wurden zunächst neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführte sowie eine Prüfarzt-initiierte<sup>1</sup> RCT mit Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ESA identifiziert (Studien DOLOMITES, 1517-CL-0310, HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304, sowie ChiCTR2000035054). Gemäß IQWiG-Methodenpapier wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn min. 80 % der Studienteilnehmer die Einschlusskriterien zu Intervention bzw. Vergleichstherapie erfüllten. Als Ergebnis eines detaillierten Abgleiches zwischen Studien- und Zielpopulation auf Grundlage der deutschen Zulassungen konnte keine Studie für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Dabei wurden insbesondere die zulassungskonforme Dosierung von Roxadustat bzw. ESA, die ausreichenden Eisenreserven zu Behandlungsbeginn, sowie die Übereinstimmung zwischen Studienprotokollen und FI-Vorgaben zu weiteren relevanten Aspekten der Zulassung geprüft (Tabelle 1-7).

---

<sup>1</sup> Roxadustat ist seit Dezember 2018 für den chinesischen Markt zur Behandlung von Anämie bei DD-CKD zugelassen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Kriterien zu Population, Intervention und Vergleichstherapie für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien
Studienpopulation	<p>Studienpopulation gemäß Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD.</li> </ul>
Intervention	<p>Roxadustat, zulassungskonforme Dosierung gemäß FI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)<sup>a,b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 × 70 mg/Wo. bei KG &lt; 100 kg;</li> <li>○ 3 × 100 mg/Wo. bei KG ≥ 100 kg</li> </ul> </li> <li>• <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)<sup>a,b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 × 70 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu &lt; 5.000 IE Epoetin/Wo.</li> <li>○ 3 × 100 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu 5.000 – 8.000 IE Epoetin/Wo.</li> <li>○ 3 × 150 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu &gt; 8.000 – 16.000 IE Epoetin/Wo.</li> <li>○ 3 × 200 mg/Wo. bei ESA-Dosis äq. zu &gt; 16.000 IE Epoetin/Wo.</li> </ul> <p>Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von DD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Die Entscheidung, NDD-Patienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.</p> </li> <li>• <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl</li> <li>○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisschritte: 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 mg (400 mg nur bei DD-Patienten)</li> </ul> </li> <li>○ Dosis sollte nicht öfter als einmal alle 4 Wo. angepasst werden, außer bei einem Anstieg des Hb-Werts um mehr als 2 g/dl innerhalb eines 4-Wo.-Zeitraums, in welchem Fall die Dosis sofort um einen Schritt verringert werden sollte.</li> </ul> </li> <li>• <u>Maximaldosis<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 mg/kg KG, jedoch maximal <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 × 300 mg/Wo. bei NDD-Patienten</li> <li>▪ 3 × 400 mg/Wo. bei DD-Patienten</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml<sup>c</sup></li> </ul> </li> </ul>
Vergleichstherapie (zVT)	<p>Ein ESA, zulassungskonforme Dosierung gemäß entsprechender FI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Initialdosis (nicht ESA-vorbehandelte Patienten)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epoetin alfa: 3 × 50 IE/kg KG/Wo.</li> <li>○ Darbepoetin alfa: 1 × 0,45 µg/kg KG/Wo.<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>• <u>Äquivalenzdosis (ESA-vorbehandelte Patienten)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa: unveränderte Dosis (IE/Wo. bzw. µg/2 Wo.) der vorangegangenen und fortgesetzten Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa bzw. Darbepoetin alfa<sup>e</sup></li> <li>○ Epoetin alfa: Dosis (IE/Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit Darbepoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)<sup>f</sup></li> <li>○ Darbepoetin alfa: Dosis (µg/2 Wo.) äq. zu Dosis der vorangehenden Behandlung mit rHuEPO bzw. Epoetin alfa (µg/2 Wo.) oder Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)<sup>g</sup></li> </ul> </li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kriterium	Einschlusskriterien
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Maximaldosis<sup>h</sup></u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 300 IE/kg KG/Wo. bei HD-Patienten</li> <li>○ 50 IE/kg KG/Wo. bei PD-Patienten</li> <li>○ 3 × 150 IE/kg KG/Wo., 1 × 240 IE/kg KG/Wo. (Max. 20.000 IE) oder 1 × 480 IE/kg KG alle 2 Wo. (Max. 40.000 IE) bei NDD-Patienten</li> </ul> </li> <li>• <u>Dosisanpassungen im Studienverlauf</u> <p>Epoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl</li> <li>○ Ein anhaltender Hb-Wert &gt; 12 g/dl soll vermieden werden. Wenn der Hb-Wert &gt; 2 g/dl im Monat ansteigt oder der Hb-Wert anhaltend 12 g/dl überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa um 25 % zu reduzieren. Überschreitet der Hb-Wert 13 g/dl, ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.</li> </ul> <p>Darbepoetin alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Zielwertbereich von 10 – 12 g/dl</li> <li>○ Schrittweise Dosiserhöhung oder -reduktion abhängig vom aktuellen Hb-Wert und der Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiserhöhung um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg &lt; 1,0 g/dl</li> <li>▪ Dosisreduktion um ca. 25 % bei einem Hb Anstieg ≥ 2,0 g/dl</li> <li>▪ Bei einem Hb-Wert &gt; 12 g/dl sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, bei weiterem Anstieg sollte die um ca. 25 % reduziert werden.</li> <li>▪ Wenn der Hb-Wert &gt; 12 g/dl und nach Dosisreduktion weiter ansteigt, sollte Therapie ausgesetzt werden, bis der Hb-Wert sinkt. Danach Behandlung mit ca. 25 % der zuvor ausgesetzten Dosis fortsetzen.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <u>Ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml<sup>c</sup></li> </ul> </li> </ul>
	<p>a: Initial- bzw. Äquivalenzdosis gemäß FI wurde abgeglichen mit erster Dosis nach Randomisierung, welche in den Studien durch KG zu Baseline (Korrekturstudien) oder durch Art und Dosis einer ESA-Vorbehandlung (Umstellungsstudien) definiert wurde und erst nach frühestens 4 Wo. gemäß Dosisanpassungsregeln patientenindividuell abhängig vom Hb-Wert schrittweise erhöht oder erniedrigt wurde.</p> <p>b: Übereinstimmung von Studiendaten und FI-Vorgabe wurde quantitativ für jeden Studienteilnehmer geprüft.</p> <p>c: Gemäß FI von Roxadustat bzw. ESA sind ausreichende Eisenreserven erforderlich. Im Rahmen der Prüfung erfolgte die Operationalisierung anhand von Laborparametern basierend auf aktueller medizinischer Praxis.</p> <p>d: Alternative Initialdosis bei NDD-Patienten möglich.</p> <p>e: Dosisanpassungen einer bestehenden ESA-Behandlung in der Erhaltungsphase durften nur basierend auf Hb-Wertveränderungen oder bei Änderungen der Applikationshäufigkeit oder -art erfolgen.</p> <p>f: rHuEPO bzw. Epoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 1. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.</p> <p>g: Darbepoetin alfa-Äquivalenzdosis (ESA 2. Generation) gemäß Darbepoetin alfa- und Epoetin beta pegol-FI.</p> <p>h: Für Darbepoetin alfa wird in der FI keine spezifische Maximaldosis genannt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

**Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****Zulassungskonforme Population: Symptomatische Anämie***

Die Symptomatik der Anämie zu Studienbeginn wurde in den Studien weder systematisch erhoben noch überprüft oder dokumentiert. Für die genannten RCT kann entsprechend nicht geprüft werden, ob die Studienpopulationen die Zielpopulation (Patienten mit symptomatischer Anämie) abbilden.

***Zulassungskonforme Intervention bzw. Vergleichstherapie***

Bei der Festlegung der Dosierung der Intervention bzw. Vergleichstherapie wird zwischen Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine ESA-Therapie erhielten (Initialdosis zu Beginn einer Korrekturphase) und Patienten, die bereits mit ESA behandelt wurden (Äquivalenzdosis zur Umstellung von einer stabilen ESA-Behandlung), differenziert. Weiter gelten abhängig vom Dialysestatus (DD vs. NDD) unterschiedliche FI-Vorgaben zur Maximaldosis und zur Umstellung von einer stabilen ESA-Behandlung auf Roxadustat (Tabelle 1-7). Bei der Prüfung der zulassungskonformen Intervention bzw. Vergleichstherapie wurden daher folgende Studiencharakteristika berücksichtigt:

- ESA-Vorbehandlung, d. h.
  - Korrekturstudie (DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES, ChiCTR2000035054) oder
  - Umstellungsstudie (1517-CL-0310, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, ChiCTR2000035054).

Bei der Studie 1517-CL-0304 ist die Zuordnung trotz obligatorischer ESA-Vorbehandlung aufgrund einer ESA-Washout-Phase unklar.

- Dialysestatus, d. h.
  - Studie mit NDD-Patienten (DOLOMITES, 1517-CL-0310) oder
  - Studie mit DD-Patienten (HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304, ChiCTR2000035054).

Eine quantitative Prüfung anhand von Studiendaten ergab, dass in allen Studien deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderungen einer zulassungskonformen Intervention mit Roxadustat (bzgl. Initial- bzw. Äquivalenzdosis, Maximaldosis sowie ausreichender Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) erfüllten. Eine zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA (bzgl. ausreichender Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) wurde zudem bei sieben der zehn Studien bei weniger als 80 % der Studienpopulation festgestellt (Tabelle 1-8).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die qualitative Prüfung auf Zulassungskonformität anhand von Studienprotokollen bzw. der verfügbaren Vollpublikation zeigte systematische Abweichungen zu FI-Vorgaben zur Intervention bzw. zVT für alle zehn RCT (Tabelle 1-9). Außer in der Studie PYRENEES wurde in keiner Studie für alle Patienten sichergestellt, dass zu Behandlungsbeginn ausreichende Eisenreserven vorlagen. Weiter wurde in keiner der Umstellungsstudien mit DD-Patienten das Vorliegen valider klinischer Gründe für einen Wechsel einer bestehenden ESA-Behandlung auf Roxadustat zu Studienbeginn systematisch erhoben und dokumentiert. Für die sieben RCT 1517-CL-0310, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307 und ChiCTR2000035054 kann damit die zulassungskonforme Intervention Roxadustat bzgl. dieses Aspektes nicht bestätigt werden. Es ist davon auszugehen, dass auch DD-Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine valide klinische Indikation für die Umstellung vorlag und dass damit Umstellungsszenarien betrachtet wurden, die nicht den Empfehlungen der FI entsprechen.

***Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung der Zulassungskonformität***

In Tabelle 1-10 findet sich eine zusammenfassende Beurteilung der Prüfung der Einschlusskriterien. Die Prüfung ergab, dass schlussendlich keine der zehn zunächst identifizierten RCT für die Nutzenbewertung relevant ist und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf den ITT- bzw. Safety-Populationen der neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten RCT (Roxadustat vs. ESA,  $\geq 24$  Wo.) werden aus Transparenzgründen ergänzend in einem separaten Anhang 4-G des Modul 4 A dargestellt. Für die Studie ChiCTR2000035054 lag lediglich eine Publikation vor. Es handelt sich um eine Prüfarzt-initiierte Phase IV-Studie, welche nach der Zulassung in China und ohne Beteiligung von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführt wurde. Studienunterlagen waren nicht verfügbar – soweit möglich wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auch für diese Studie im separaten Anhang 4-G dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anwendung der Einschlusskriterien bzgl. einer zulassungskonformen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA (zulassungskonforme Dosierung und ausreichende Eisenreserven zu Behandlungsbeginn) bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfartzit-initiierten RCT

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

a: Die Operationalisierung erfolgte anhand von Laborparametern (TSAT  $\geq$  20 % und Ferritin  $\geq$  100 ng/ml) basierend auf aktueller medizinischer Praxis.  
b: Anzahl Patienten, bei denen die Kriterien bzgl. Dosierung (nur Roxadustat) und ausreichende Eisenreserven zu Baseline erfüllt waren.  
c: Überprüfung auf zulassungskonforme Dosierung der zVT ESA erfolgte qualitativ, da eine quantitative Prüfung anhand der Studiendaten nicht möglich war. Gründe dafür waren u. a. Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern und Unsicherheiten in der Studiendaten bzgl. der Dosisfrequenzen sowie fehlende Daten zum KG im Studienverlauf.  
d: Die KG-abhängige Festlegung der Dosis in dieser Studie widerspricht den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden müssen. Max. 17 Patienten (8 %) im Roxadustat-Arm hätten unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) erhalten können. Eine separate Analyse für diese Patienten wurde nicht durchgeführt. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Patienten in Studien, N (% der ITT-Population)						
	ITT-Population		Quantitative Prüfung bzgl. zulassungskonformer Intervention bzw. Vergleichstherapie				
			Dosierung gemäß Roxadustat- bzw. ESA-FI		Ausreichende Eisenreserven zu Baseline <sup>a</sup>		Alle Kriterien erfüllt <sup>b</sup>
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA <sup>c</sup>	Roxadustat	ESA	Roxadustat
<p>e: Im Studienprotokoll vorgegebene erste ESA-Dosis wurde entgegen den FI-Vorgaben weder KG-abhängig noch anhand einer ESA-Vorbehandlung festgelegt. Eine separate Analyse für welche Patienten die fixe 20 µg Darbepoetin alfa/Wo. (44,4 kg KG oder äq. 4.000 IE rHuEPO/Wo.) zulassungskonform war, wurde nicht durchgeführt. Es wurde angenommen, dass kein Patient im ESA-Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>f: Alle 19/86 (22,1 %) Patienten ohne ESA-Vorbehandlung im Roxadustat-Arm erhielten eine nicht FI-konforme Initialdosis. Die KG-abhängige Festlegung der Dosis widerspricht für 67/86 (87,9 %) ESA-vorbehandelte Patienten im Roxadustat-Arm den Vorgaben der FI, dass Patienten mit ESA-Vorbehandlung mit der entsprechenden Äquivalenzdosis Roxadustat behandelt werden sollen. Die vorliegenden Daten ermöglichen keine Analyse, für wie viele der ESA-vorbehandelten Patienten im Roxadustat-Arm unter den Studienvorgaben mit 100 mg eine zulassungskonforme Roxadustat-Äquivalenzdosis nach Epoetin-Vorbehandlung (mit Dosis von 5.000 bis 8.000 IE/Wo.) vorlag. Es wurde angenommen, dass kein Patient im Roxadustat Arm die FI-Vorgaben erfüllte.</p> <p>g: Der Publikation Hou et al. 2021 können nur Angaben zur Anzahl Patienten mit TSAT &gt; 20 % entnommen werden. Die tatsächliche Anzahl an Patienten mit ausreichenden Eisenreserven (TSAT ≥ 20 % und Ferritin ≥ 100 ng/ml) kann niedriger liegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Qualitative Prüfung der Übereinstimmung von Studienprotokoll und FI-Vorgaben bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	Zulassungskonforme Intervention Roxadustat						Zulassungskonforme Vergleichstherapie ESA				
	Initialdosis	Äquivalenz-dosis	Umstellung klinisch indiziert	Maximaldosis	Dosis-anpassung	Eisen-reserven/-behandlung	Initialdosis	Äquivalenz-dosis	Maximaldosis	Dosis-anpassung	Eisen-reserven/-behandlung
DOLOMITES	∅	n. a.	n. a.	✓	✓	∅	✓	n. a.	✓	✓	∅
1517-CL-0310	n. a.	∅	n. a.	✓	(∅)	∅	n. a.	∅	✓	∅	∅
HIMALAYAS	∅	n. a.	n. a.	✓	✓	∅	(∅)	n. a.	(∅)	(∅)	∅
ROCKIES	∅	✓	∅	✓	✓	∅	(∅)	(∅)	(∅)	(∅)	∅
SIERRAS	n. a.	✓	∅	✓	✓	∅	n. a.	(∅)	(∅)	(∅)	∅
PYRENEES	n. a.	∅	∅	✓	✓	✓	n. a.	✓	✓	✓	✓
FGCL-4592-806	n. a.	∅	∅	(∅)	(∅)	∅	n. a.	✓	✓	(∅)	∅
1517-CL-0307	n. a.	∅	∅	(∅)	(∅)	∅	n. a.	∅	(∅)	∅	∅
1517-CL-0304	n. a.	∅	∅	(∅)	∅	∅	n. a.	∅	(∅)	∅	∅
ChiCTR 2000035054	∅	∅	∅	n. b.	n. b.	∅	∅	✓	n. b.	n. b.	∅

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

Geprüft wurde auf Übereinstimmung von Studienprotokollen und FI-Vorgaben unter Berücksichtigung der gemäß FI relevanten Studiencharakteristika (Korrekturstudie vs. Umstellungsstudie, NDD- vs. DD-Patienten) (Tabelle 1-7). Eine detaillierte Darstellung der qualitativen Prüfung pro Studie und Kriterium erfolgt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.1.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Beurteilung der Prüfung auf Zulassungskonformität bei neun von Astellas oder Kooperationspartnern durchgeführten, sowie einer Prüfarzt-initiierten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Roxadustat und der zVT ESA

Studie	Zulassungskonformität $\geq$ 80 % anhand quantitativer Prüfung von Studiendaten		Zulassungskonformität anhand qualitativer Prüfung von Studien- protokollen <sup>c</sup>	Studien- einschluss
	Roxadustat- Behandlung FI-konform <sup>a</sup>	ESA- Behandlung FI-konform <sup>b</sup>		
DOLOMITES	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0310	Nein	Nein	Nein	Nein
HIMALAYAS	Nein	Nein	Nein	Nein
ROCKIES	Nein	Ja	Nein	Nein
SIERRAS	Nein	Ja	Nein	Nein
PYRENEES	Nein	Ja	Nein	Nein
FGCL-4592-806	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0307	Nein	Nein	Nein	Nein
1517-CL-0304	Nein	Nein	Nein	Nein
ChiCTR 2000035054	Nein <sup>d</sup>	Nein <sup>d</sup>	Nein <sup>d</sup>	Nein

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation von Roxadustat umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD, die gemäß der ICD-10-GM als „Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten inkl. Anämie bei chronischer Nierenkrankheit größer oder gleich Stadium 3“ (ICD-10-GM D63.8) kodiert und auch als renale Anämie bezeichnet wird. Dabei sind CKD-Stadium (v. a. definiert über GFR) und Dialysestatus (NDD vs. DD) Schweregradkategorien, die das Vorliegen einer symptomatischen renalen Anämie maßgeblich beeinflussen und eine diesbezüglich differenzierte Betrachtung der Patientengruppen erforderlich machen.

Ab CKD-Stadium 3 liegt eine mindestens leicht bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR von  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vor. Ab diesem Stadium sind klinisch relevante Auswirkungen auf andere Organe und Funktionen zu erwarten. Patienten im CKD-Stadium 5 leiden mit  $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  unter terminalem Nierenversagen, welches bei weiterer Progression meist eine Nierenersatztherapie (Dialysepflicht oder Transplantation) erforderlich macht. Eine renale Anämie liegt vor, sobald der Hb-Wert im Blut unter einen Wert von 13 g/dl (Männer) bzw. 12 g/dl (Frauen) fällt und andere Ursachen wie z. B. ein Eisenmangel sicher ausgeschlossen werden können. Gemäß Leitlinien sollte bei Vorliegen einer renalen Anämie eine Therapie, die über eine Eisensubstitution hinaus geht, begonnen werden, sobald der Hb-Wert unter 10 g/dl fällt. Bei DD-CKD-Patienten, wird für annähernd alle Patienten die Notwendigkeit einer Anämiebehandlung, die über eine Eisensubstitution hinausgeht, angenommen.

Patienten der Zielpopulation sind gekennzeichnet durch ein multimorbides Erkrankungsbild. Dieses besteht sowohl aus den als Risikofaktoren der CKD und der Anämie bekannten Grunderkrankungen der Patienten (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und Multisystemerkrankungen), als auch aus den sich ergebenden Folgeerkrankungen wie Hypertonie, Azidose, Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes u. v. m.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Trotz des Vorliegens effektiver Behandlungsstrategien bei symptomatischer renaler Anämie ist die Prävalenz erniedrigter Hb-Werte im Kollektiv der CKD-Patienten nach wie vor sehr hoch. Die drei Eckpfeiler der Anämietherapie umfassen i) supportive Maßnahmen, die einem latenten Eisen- oder Blutverlust vorbeugen, ii) Eisensubstitutionstherapie (iv oder oral) und iii) ESA-Therapie (sc oder iv). Weiterhin sind Erythrozytentransfusionen möglich. Die ersten Schritte einer patientenindividuellen Anämiebehandlung dienen durch supportive Maßnahmen und Eisensubstitution der Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung des Patienten mit Eisen. Bei nicht ausreichendem Ansprechen wird eine Therapie, die über eine Eisensubstitution hinaus geht, notwendig. Derzeitiger Standard ist die sc und iv verabreichte ESA-Behandlung, welche jedoch mit potenziellen Risiken und bei einem Teil der Patienten mit einem weiterhin nicht ausreichenden Therapieansprechen einhergeht. Eine niedrigschwellige orale Therapie stellt gerade vor dem Hintergrund der gesamthaft unterversorgten CKD-Patientenpopulation hierbei eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Optionen dar.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen und Nausea treten bei oraler Eisensubstitution häufig und dosisabhängig auf. Besondere Warnhinweise für die iv Eisenpräparate umfassen anaphylaktische und andere akute Reaktionen und erfordern die Vorhaltung einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation. Insbesondere bei NDD-Patienten ist es zudem therapeutisch geboten iv Eisensubstitution zu vermeiden, um die Gefäße für einen bei Progression zu einer DD-CKD benötigten Dialysezugang zu schonen. Zudem bleibt die symptomatische Anämie nach Eisensubstitution oftmals bestehen.

Eine ESA-Therapie ist potenziell mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen verbunden. Spezifische Warnhinweise umfassen u. a. hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen sowie eine erhöhte Inzidenz von thrombovaskulären Ereignissen. Fünf bis zehn Prozent der Patienten mit renaler Anämie sprechen zudem nicht oder nur auf sehr hohe ESA-Dosierungen an. Die Erythrozytentransfusion als weitere verfügbare Therapieoption soll gemäß KDIGO-Leitlinie aufgrund von Nebenwirkungen bspw. auch einem erhöhten Risiko einer späteren Transplantatabstoßung möglichst vermieden werden.

Der therapeutische Bedarf für CKD-Patienten mit renaler Anämie ergibt sich somit aus der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen für die Zielpopulation, die aufgrund des Nebenwirkungsprofils erst nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden können.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Roxadustat ist der erste in Europa zugelassene HIF-PHi und erweitert die bisher limitierten Therapieoptionen für die komplexe Behandlung dieser multimorbiden Zielpopulation.

- Roxadustat stimuliert die komplexen physiologischen Reaktionen auf einen Anämie-bedingten Sauerstoffmangel mit einer resultierenden koordinierten Zunahme der Erythropoese; zu den relevantesten Effekten zählen hierbei:
  - Zunahme der EPO-Produktion und der Expression von EPO-Rezeptoren auf erythrozytären Vorläuferzellen.
  - Steigerung der Eisenresorption im Darm und der Freisetzung aus Eisenreserven in Makrophagen; dies erfolgt durch indirekte Hemmung der Hcpidinbildung und erhöhte Expression relevanter Transportproteine bzw. Rezeptoren; insgesamt verbessert Roxadustat gegenüber ESA die Eisenverfügbarkeit und reduziert somit die Häufigkeit von iv Eisensubstitutionen.
  - Hb-Werte können mithilfe von Roxadustat erhöht und unabhängig vom inflammatorischen Status auf einem stabilen Niveau gehalten werden.
- Weitere Vorteile ergeben sich aus der niedrigschwelligen nicht-invasiven oralen Applikation hinsichtlich Patientenpräferenz und bzgl. des ambulanten Behandlungsaufwands.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	151.245 – 195.472
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kein Zusatznutzen	151.245 – 195.472
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	538,81 – 30.171,70

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	229,06 – 34.232,64
		Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	281,16 – 59.349,68

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Folgende Vorgaben aus der FI sind zu berücksichtigen:

### Dosierung/Art der Anwendung

- Die Behandlung mit Roxadustat sollte durch einen in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn einer Therapie mit Evrenzo und bei Entscheidungen zur Dosiserhöhung abgeklärt werden.
- Die Anämiesymptome und -folgeerkrankungen können je nach Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung durch die Krankheit variieren; hier ist eine ärztliche Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten notwendig. Zusätzlich zum Vorliegen von Anämiesymptomen, können für die Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten, Kriterien wie die Abfallrate der Konzentration des Hb, vorheriges Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko, eine Erythrozytentransfusion zu benötigen, relevant sein. Die angemessene Dosis von Roxadustat muss dreimal pro Woche oral eingenommen werden, nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen.
- Die Dosis ist wie im Folgenden beschrieben individuell so einzustellen, dass Hb-Zielwerte von 10 bis 12 g/dl erreicht und beibehalten werden.
- Die Roxadustat-Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden, wenn nach 24 Wo. kein klinisch bedeutsamer Anstieg des Hb-Werts erreicht wurde. Vor einer erneuten Anwendung von Evrenzo sollten alternative Ursachen für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gesucht und behandelt werden.
- Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.
- Zur Initiierung der Anämietherapie bei Patienten, die zuvor nicht mit ESA behandelt wurden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Roxadustat 70 mg dreimal pro Wo. bei Patienten, die unter 100 kg wiegen und 100 mg dreimal pro Wo. bei Patienten, die 100 kg wiegen und mehr.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Eine Umstellung von Patienten, die keine Dialyse erhalten und bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren. Die empfohlene Anfangsdosierung von Roxadustat basiert auf der durchschnittlich verordneten ESA-Dosis in den vier Wochen vor der Umstellung. Die erste Dosis Roxadustat sollte anstelle der nächsten geplanten Dosis des aktuell verabreichten ESA gegeben werden.
- Die individuelle Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 mg und 400 mg dreimal pro Wo. Die Hb-Werte sollten alle zwei Wo. überwacht werden, bis der gewünschte Hb-Wert von 10 bis 12 g/dl erreicht wurde und sich stabilisiert hat, und danach alle vier Wo. oder wie klinisch indiziert.
- Die Roxadustat-Dosis kann ausgehend von der Anfangsdosis ab vier Wo. nach Behandlungsbeginn und nach jeweils vier weiteren Wo. schrittweise erhöht oder verringert werden. Für den Fall, dass der Anstieg des Hb-Werts mehr als 2 g/dl beträgt, sollte die Dosis allerdings sofort um einen Schritt verringert werden. Bei Anpassung der Roxadustat-Dosis sind die Dosisanpassungsschritte gemäß den Regeln für die Dosisanpassung unter Berücksichtigung des aktuellen Hb-Werts und dessen Veränderungsrate im Verlauf der zurückliegenden vier Wo. zu befolgen.
- Die Schritte bei der Dosiserhöhung oder -verringern sollten gemäß der Abfolge der verfügbaren Dosen gewählt werden:  
20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – (400 mg nur für CKD-Patienten, die Dialyse erhalten).
- Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist und der Patient bereits die niedrigste Dosis (20 mg dreimal pro Wo.) erhält, sollten Sie nicht die 20-mg-Dosis durch Zerkleinern der Tablette verringern, sondern die Einnahmehäufigkeit auf zweimal pro Wo. senken. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann die Einnahmehäufigkeit weiter auf einmal pro Wo. gesenkt werden.
- Nach Stabilisierung der Hb-Zielwerte zwischen 10 und 12 g/dl sollten die Hb-Werte weiterhin regelmäßig kontrolliert und die Regeln für die Dosisanpassung befolgt werden.
- Bei Einleiten oder Absetzen einer begleitenden Behandlung mit starken Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8, oder Inhibitoren (z. B. Probenecid) von UGT1A9 gilt Folgendes: Die Hb-Werte sind routinemäßig zu überwachen und die Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden.
- Bei Patienten, die keine Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg KG oder 300 mg dreimal pro Wo. nicht übersteigen – der niedrigere Wert ist maßgebend.
- Bei Patienten, die Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg KG oder 400 mg dreimal pro Wo. nicht übersteigen – der niedrigere Wert ist maßgebend.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und vor der nächsten planmäßigen Dosis noch mehr als ein Tag liegt, muss die ausgelassene Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenn nur ein Tag oder weniger bis zur nächsten planmäßigen Dosis verbleibt, muss die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis muss am nächsten planmäßigen Tag eingenommen werden. In jedem Fall sollte das reguläre Dosierschema danach wieder aufgenommen werden.
- Evrenzo Filmtabletten sind oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerkleinert werden, da unter diesen Bedingungen keine klinischen Daten vorliegen und um den lichtempfindlichen Tablettenkern vor lichtbedingter Zersetzung zu schützen.
- Die Tabletten sollten im Abstand von mindestens einer Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern (mit Ausnahme von Lanthan) oder anderen Arzneimitteln, die mehrwertige Kationen wie Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium enthalten, eingenommen werden.

**Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen**

- Insgesamt wurden das kardiovaskuläre Risiko und das Mortalitätsrisiko unter einer Behandlung mit Roxadustat anhand von Analysen der direkt vergleichenden Daten beider Therapien als vergleichbar mit dem kardiovaskulären Risiko und Mortalitätsrisiko unter einer ESA-Therapie bewertet. Da dieses Risiko für Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, nicht mit ausreichender Sicherheit im Vergleich zu Placebo bewertet werden konnte, sollte die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln auf ähnlichen Überlegungen basieren, wie vor einer Behandlung mit einem ESA. Des Weiteren wurden mehrere beitragende Faktoren identifiziert, die dieses Risiko hervorrufen können, darunter fehlendes Ansprechen auf die Behandlung und die Umstellung von stabil mit ESA behandelten. Bei fehlendem Ansprechen sollte die Behandlung mit Roxadustat höchstens bis 24 Wo. nach Beginn der Behandlung fortgesetzt werden. Eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, ist nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Bei stabil mit ESA behandelten Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, konnte dieses Risiko nicht bewertet werden, da diese Patienten nicht untersucht wurden. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.
- Das berichtete Risiko für TVE ist sorgfältig gegen den möglichen Nutzen durch die Behandlung mit Roxadustat abzuwägen, besonders bei Patienten mit vorbestehenden TVE-Risikofaktoren wie Adipositas und TVE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie).
- Patienten mit Anzeichen und Symptomen von TVE sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung des jeweiligen Patienten basieren.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Roxadustat sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte (Konvulsionen oder Anfälle), Epilepsie oder Krankheiten mit einer Prädisposition für Krampfanfälle, wie beispielsweise Infektionen des Zentralnervensystems, mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung des jeweiligen Patienten basieren.
- Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Harnwegsinfektionen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Infektion sollten sofort untersucht und gemäß Behandlungsstandard behandelt werden.
- Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Sepsis (z. B. generalisierte Infektion mit Hypotonie und Möglichkeit eines Organversagens) sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln.
- Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Roxadustat sollte nach den kausalen Ursachen gesucht werden. Ein eventueller Nährstoffmangel sollte korrigiert werden. Auch interkurrente Infektionen, okkulten Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, hämatologische Grunderkrankungen oder Knochenmarksfibrose können das erythropoetische Ansprechen beeinträchtigen. Im Rahmen der Untersuchung ist eine Bestimmung der Retikulozytenzahl zu erwägen. Wenn die typischen Ursachen fehlenden Ansprechens ausgeschlossen werden konnten und der Patient eine Retikulozytopenie hat, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks erwogen werden. Kann keine adressierbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden werden, sollte die Therapie mit Evrenzo nach 24 Wo. nicht weiter fortgesetzt werden.
- Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Roxadustat an Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B). Evrenzo wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C)
- Eine Behandlung mit Roxadustat sollte nicht bei Frauen begonnen werden, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind oder wenn eine Anämie bei CKD während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. In solchen Fällen ist gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen. Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Roxadustat eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung begonnen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Wo. nach der letzten Dosis von Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Missbrauch kann zur übermäßigen Zunahme des Hämatokrits führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen im Herz-Kreislauf-System einhergehen.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Evrenzo enthält Allurarot-Aluminium-Komplex, das allergische Reaktionen hervorrufen kann. Patienten mit Allergien gegen Erdnuss oder Soja sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Wechselwirkungen**

- Roxadustat sollte im Abstand von mindestens einer Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, die mehrwertige Kationen enthalten, eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Lanthancarbonat, da dessen gleichzeitige Verabreichung mit Roxadustat zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Plasmaexposition gegenüber Roxadustat führte.
- Bei Einleitung oder Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Gemfibrozil, Probenecid oder anderen starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder anderen starken Inhibitoren von UGT1A9 sind die Hb-Werte zu überwachen. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Hb-Messung ist die Roxadustat-Dosis nach den Regeln der Dosisanpassung anzupassen.
- Roxadustat ist ein Inhibitor von BCRP und OATP1B1.
- Auch mit anderen Statinen sind Wechselwirkungen zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Roxadustat sind diese Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Statinspezifische Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer Dosisreduktion des Statins sind zu monitorieren. Bei der Entscheidung über die geeignete Statindosis für den einzelnen Patienten ist die Fachinformation des Statins zu beachten.
- Roxadustat kann die Plasmaexposition anderer Arzneimittel erhöhen, die Substrate von BCRP oder OATP1B1 sind. Der Patient ist auf mögliche Nebenwirkungen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel zu überwachen und die Dosis ist gegebenenfalls anzupassen.
- Die Kombination von Roxadustat und ESA wird nicht empfohlen, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht wurde.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

- Es liegen keine Daten zur Anwendung von Roxadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Wo. nach der letzten Dosis von Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Roxadustat ist während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Die Anwendung von Roxadustat während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.
- Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Evrenzo eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls auf alternative Behandlungen umgestellt werden.
- Evrenzo ist während der Stillzeit kontraindiziert.

**Verkehrstüchtigkeit/Bedienen von Maschinen**

- Roxadustat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Krampfanfälle während der Behandlung mit Evrenzo berichtet. Daher ist im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

**Überdosierung**

- Einzelne supratherapeutische Dosen von Roxadustat 5 mg/kg (bis zu 510 mg) bei gesunden Probanden gingen mit einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz, einer erhöhten Häufigkeit leichter bis moderater Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Kopfschmerzerkrankungen, Sinustachykardie und – weniger häufig – Hypotonie einher; alle diese Befunde waren nicht schwerwiegend. Bei einer Überdosis Roxadustat kann es zu Erhöhungen der Hb-Werte oberhalb des erwünschten Bereichs (10 bis 12 g/dl) kommen, auf die mit Unterbrechung oder Verringerung der Roxadustat-Dosierung sowie mit sorgfältiger Überwachung und einer Behandlung gemäß der klinischen Indikation reagiert werden sollte. Roxadustat und seine Metaboliten werden durch Hämodialyse nicht wesentlich eliminiert.