

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Roxadustat (Evrenzo™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Patienten mit
symptomatischer Anämie bei chronischer
Nierenerkrankung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 03.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CKD-Stadien ≥ 3 basierend auf eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² nach KDIGO 2012.....	14
Tabelle 3-2: Verfügbare ESA-Präparate nach Generationen	23
Tabelle 3-3: Anteile Patienten mit CKD-Stadium 3a, 3b und 4/5 gemäß GCKD-Studie.....	30
Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Dialyse bei GKV-Patienten im Berichtsjahr 2019 gemäß IQTIG-Bericht.....	31
Tabelle 3-5: Angaben zum Anteil erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD-Stadien 3a, 3b und 4/5 gemäß CKDopps-Studie (Studienpopulation der Zentren in DE).....	32
Tabelle 3-6: Prognose zu Prävalenz „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD“ in Deutschland.....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-8: Herleitung der Prävalenz der Erkrankung „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD“ in Deutschland.....	38
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-18: Anfangsdosierung von Roxadustat bei Patienten, die von einem ESA umgestellt werden. Die angegebene Roxadustat-Dosis ist dreimal pro Wo. einzunehmen.	70
Tabelle 3-19: Spezifische Vorgaben zu Dosisanpassungen abhängig vom Hb-Wert gemäß Roxadustat-FI.....	71
Tabelle 3-20: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	79

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Symptomatik der Anämie	16
Abbildung 3-2: Die Bedeutung und Funktion von EPO und Eisen in der Erythrozytenbildung	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Aktiengesellschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein (<i>breast cancer resistance protein</i>)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bspw.	Beispielsweise
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>committee for medicinal products for human use</i>)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
CKDopps	Chronische Nierenerkrankung - Studie zu Behandlungsergebnissen und -mustern (<i>chronic kidney disease outcomes and practice patterns study</i>)
C _{max}	Maximaler Plasmaspiegel
CYP2C8	Gen für Cytochrom P4502C8
DD	Dialysepflichtig (<i>dialysis dependent</i>)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte GFR (<i>estimated GFR</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanz (<i>erythropoiesis-stimulating agent</i>)
EU	Europäische Union
EURD	EU Referenzdaten (<i>European Union reference dates</i>)

Abkürzung	Bedeutung
FB	Festbetrag
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Studie zur globalen Krankheitsbelastung (<i>global burden of disease study</i>)
GCKD	Deutsche CKD Studie (<i>German CKD Study</i>)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PH	Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase
HIF-PHI	Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i. d. R.	In der Regel
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>)
IDD	Inzidente Dialyse (<i>incident dialysis</i>)
IE	Internationale Einheiten
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	International Unit
iv	Intravenös
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
m ²	Quadratmeter
MDRD	Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (<i>modification of diet in renal disease</i>)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
NDD	Nicht dialysepflichtig (<i>non dialysis dependent</i>)
OAT	Organo-Anion-Transporter
OATP1B1	Organisches Anionentransportprotein 1B1 (<i>organic anion transport protein 1B1</i>)
PD	Peritonealdialyse
PSUR	regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (<i>periodic safety update report</i>)
REP-Zellen	Renale Erythropoetin-produzierende Zellen
RMP	Risikomanagementplan (<i>risk management plan</i>)
sc	Subkutan (<i>subcutaneous</i>)
SDD	Stabile Dialyse (<i>stable dialysis</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Produktinformation (<i>summary of product characteristics</i>)
T.	Tag
TIW	Dreimal pro Woche (<i>ter in week</i>)
TSAT	Transferrin-Sättigung (<i>transferrin saturation</i>)
TVE	Thrombotisches vaskuläres Ereignis
u. v. m.	Und viele mehr
UGT	UDP-Galaktose-Transporter
UGT1A9	Gen für UDP-glucuronosyltransferase
v. a.	Vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
Wo.	Woche
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.3)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Roxadustat (Evrenzo™) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD).

Die Anämie bei CKD-Patienten wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, German Modification (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 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) 2021). Patienten mit den CKD-Stadien 1 und 2 sind laut allgemein gültigen Kriterien nicht in der Patientengruppe der CKD-Patienten mit renaler Anämie zu finden (Schmidt 2019).

Unter den Voraussetzungen, dass

- andere Ursachen einer Anämie ausgeschlossen sind,
- die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen können sichergestellt wird,
- und die Angaben der jeweiligen Fachinformationen (FI) berücksichtigt werden,

werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 26. Juni 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-057) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017). Für die Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zVT:

- Ein ESA.

Der G-BA erläutert, dass unter Voraussetzung, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere Eisenmangel) ausgeschlossen sind und die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine) leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird, ausschließlich ESA in der vorliegenden Indikation zugelassen sind.

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stehen Erythrozytentransfusionen zur Verfügung. Aufgrund der möglichen Alloimmunisation und dadurch bedingter potenzieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation werden Erythrozytentransfusionen lediglich nachrangig empfohlen.

Die vom G-BA festgelegte zVT umfasst entsprechend ausschließlich ESA. Die unterschiedlichen kurz- und langwirksamen ESA können nach Aussage des G-BA als gleichwertig betrachtet werden.

Astellas stimmt der Festlegung der zVT zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zVT wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-057) herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017). Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Fachinformation entnommen (Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. 2021. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). 2021. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021, Mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021. Zugriff 01.07.2021.
<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-d60-d64.htm#D63>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-057. Roxadustat (Gespräch vom 26. Juni 2017).
4. Schmidt R.J. 2019. The Current Status of Anemia Management: KDIGO Guidelines. ASN Kidney News 11(5).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Chronische Nierenerkrankung

Die CKD ist definiert als eine strukturelle Nierenveränderung oder beeinträchtigte Nierenfunktion über mehr als drei Monate mit Einfluss auf den Gesundheitsstatus des betroffenen Patienten und ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Mit der funktionellen Verschlechterung gehen häufig strukturelle Schäden der Niere einher, die sich typischer Weise durch eine vermehrte Ausscheidung von Proteinen (Albuminurie), Veränderungen im Urinsediment und im histologischen Bild zeigen (KDIGO 2012).

Diabetes mellitus und Hypertonie sowie andere kardiovaskuläre Erkrankungen stellen zusammen mit dem Alter der Patienten (≥ 65 Jahre) die stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD dar (KDIGO 2013, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2017). Als weitere Risikofaktoren spielen strukturelle Erkrankungen der Nieren, hereditäre Nierenerkrankungen sowie familiäre Prädisposition, Multisystemerkrankungen mit Nierenbeteiligung (bspw. Lupus erythematoses) und die Einnahme nephrotoxischer Arzneimittel eine Rolle (KDIGO 2013). Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und inflammatorische Erkrankungen stehen dabei in Wechselbeziehung mit einer CKD. Sie stellen nicht nur selbst wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD dar, sondern können auch als Folgeerkrankungen einer persistierenden CKD entstehen. Die Erkrankungen sind somit komplex miteinander verbunden, ohne dass das Ursache-Wirkungs-Prinzip immer ersichtlich ist (Liu et al. 2014, Akchurin et al. 2015, Fraser et al. 2015). Dies erschwert das Treffen von Behandlungsentscheidungen und kann das Ansprechen auf eine Behandlung beeinflussen (Fraser et al. 2015).

Die GFR ist das pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierte Blutvolumen – angegeben in ml/min/1,73 m^2 – und stellt einen wichtigen Parameter der Nierenfunktion dar (NKF KDOQI 2002). Bestimmt wird die geschätzte GFR (eGFR) anhand der Serumkreatininkonzentration sowie weiterer Parameter wie dem Geschlecht. Eine Einteilung der Schweregrade erfolgt nach der Filtrationsleistung der Nieren. Hiernach wird die CKD in die Stadien 1 bis 5 eingeteilt, wobei die Stadien 1 und 2 mit einer eGFR von ≥ 90 bzw. 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2 als normal bzw. leicht eingeschränkt angesehen werden und i. d. R. keiner Behandlung bedürfen. Ab dem Stadium 3 (eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sind klinisch relevante Auswirkungen auf andere Organe und Funktionen zu erwarten, die mit einem weiteren Funktionsabfall der Nieren fortschreiten, hierzu zählt beispielsweise die Entwicklung einer Anämie (KDIGO 2012). Patienten im CKD-Stadium 5 leiden mit eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter Nierenversagen, welches bei weiterer Progression meist eine Nierenersatztherapie (Dialysepflicht oder Transplantation) erforderlich macht (KDIGO 2012) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: CKD-Stadien ≥ 3 basierend auf eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nach KDIGO 2012

Stadium	eGFR (ml/min/1,73 m^2)	Beschreibung
3a	45 – 59	Leicht bis moderat eingeschränkt
3b	30 – 44	Moderat bis schwerwiegend eingeschränkt
4	15 – 29	Schwerwiegend eingeschränkt
5	< 15	Nierenversagen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (KDIGO 2012)

Eine CKD bis einschließlich Stadium 3a kann oftmals noch asymptomatisch verlaufen bzw. teils auch durch die Symptome der Grunderkrankung überlagert werden. Ab Stadium 3b treten metabolische Symptome und Komplikationen vermehrt auf und die Risiken für eine weitere Verschlechterung nehmen deutlich zu (Go et al. 2004, KDIGO 2013). Die Prognose der Betroffenen verschlechtert sich mit fortschreitender Erkrankung und abnehmender Nierenfunktion. In mehreren Studien konnte bei abnehmender Nierenfunktion ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und Tod – beides insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen – gezeigt werden. Diese Ereignisse nehmen bis zum CKD-Stadium 5 stark zu (Go et al. 2004, Tokmakova et al. 2004, Hillege et al. 2006, Haas et al. 2020). Bei CKD-Patienten steigt das Mortalitätsrisiko insbesondere dann stark an, wenn in den ersten Monaten nach Dialysebeginn im CKD-Stadium 5 zugleich eine Anämie mit Hb-Werten $\leq 10 \text{ g/dl}$ vorliegt (Karaboyas et al. 2020).

Auch kardiovaskuläre Erkrankungen treten in den ersten vier Monaten nach Dialysebeginn besonders häufig auf (Eckardt et al. 2015). Weiter können durch Entzündungsprozesse, bei denen Hcpidin als Regulator des Eisenhaushaltes, die Eisenaufnahme verringert und das Ansprechen auf ESA-Behandlungen verschlechtert werden (Ganz 2003). Diese erhöhten Risiken kurz nach Dialysebeginn können mit den in diesen Fällen häufig notwendigen hohen ESA-Dosierungen und iv Eisensubstitution in Zusammenhang gebracht werden (Arbor Research Collaborative For Health 2012). Aufgrund der Risikounterschiede werden dialysepflichtige (DD) Patienten im CKD-Stadium 5 in diejenigen mit einer inzidenten (IDD) oder mit einer stabilen (SDD) Dialyse unterschieden (Eckardt et al. 2015, Karaboyas et al. 2020).

Renale Anämie

Eine Anämie ist dadurch definiert, dass die Anzahl an Erythrozyten (und damit auch deren sauerstofftragende Kapazität durch das Hämoglobin (Hb)) nicht ausreicht, um den physiologisch erforderlichen Sauerstoff im Körper bereitzustellen (World Health Organization 2011). Der Hb-Wert ist ein typischer Indikator, um eine Anämie zu diagnostizieren (KDIGO 2012). Sinkt der Hb-Gehalt im Blut unter einen Wert von 13 g/dl (Männer) bzw. 12 g/dl (Frauen) spricht man von einer Anämie.

Typische Symptome der Anämie sind Fatigue, Kurzatmigkeit, Schlaflosigkeit, Lethargie, Kopfschmerz, verminderte Konzentration bzw. kognitive Funktion (Abbildung 3-1). Diese sind Folge der reduzierten Sauerstoffversorgung der Organe und Gewebe als Konsequenz der Anämie. Weitere Ursachen, wie beispielsweise die Urämie, resultieren bereits aus der CKD selbst. Bei Vorliegen einer Anämie verstärken sie sich jedoch und werden somit vom Patienten deutlicher wahrgenommen. Folgen sind die Einschränkung des Wohlbefindens, der alltäglichen Aktivitäten sowie eine reduzierte Lebensqualität der Betroffenen (Wiklund et al. 2012, Fishbane et al. 2018).

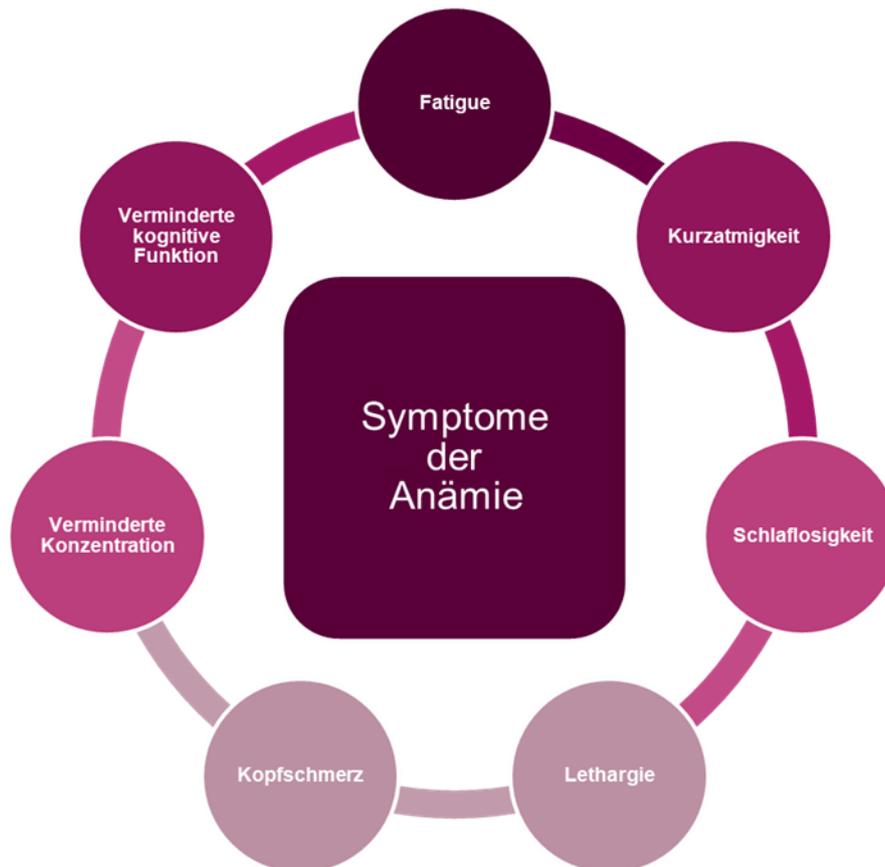


Abbildung 3-1: Symptomatik der Anämie

Liegt eine CKD vor und können andere Ursachen für die Anämie, wie z. B. ein Eisenmangel, sicher ausgeschlossen werden, spricht man von einer renalen Anämie (KDIGO 2012). Anämie bei CKD-Patienten wird in 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 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) 2021). Gemäß Leitlinien sollte bei Vorliegen einer renalen Anämie eine Therapie begonnen werden, sobald der Hb-Wert unter 10 g/dl fällt und eine symptomatische Anämie vorliegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, KDIGO 2012, Brandenburg 2017, Weckmann et al. 2019, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020).

Die renale Anämie ist eine häufige und klinisch relevante Begleiterkrankung der CKD. Ausgehend von einer CKD-Diagnose in CKD-Stadium 3 entwickeln mehr als zehn Prozent der Patienten innerhalb des folgenden Jahres eine Anämie (Portoles et al. 2009). Die Anämieprävalenz ist bei CKD-Patienten mit Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen höher als bei CKD-Patienten ohne diese Begleiterkrankungen (Dmitrieva et al. 2013, Loutradis et al. 2016).

Pathophysiologie

Die genaue Ursache der renalen Anämie ist nicht abschließend geklärt. Eine unzureichende Produktion des Hormons Erythropoietin (EPO) in den Nieren in Kombination mit reduzierter Eisenverfügbarkeit, welche mit inflammatorischen Prozessen assoziiert werden kann, führen zu einer reduzierten Verfügbarkeit von Hb. Hinzu kommen krankheitsassoziierte Blutverluste, letzteres v. a. bei DD-Patienten.

Unzureichende EPO-Produktion

Es wird angenommen, dass in den meisten Fällen eine unzureichende Produktion des Hormons EPO in den Nieren die Ursache einer renalen Anämie ist (Kazory et al. 2009, Babitt et al. 2012, Fishbane et al. 2018). In der Niere wird EPO von Fibroblasten-ähnlichen Zellen (renale EPO-produzierende Zellen (REP-Zellen) im interstitiellen Raum zwischen renalen Tubuli und Kapillaren gebildet. Dort ist der Sauerstoffverbrauch hoch, die Verfügbarkeit jedoch gering (Locatelli et al. 2017). Die EPO-Bildung wird durch den Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor (HIF) gesteuert, welcher Teil des sauerstoffsensorischen Systems der Nieren ist (Nangaku et al. 2006).

Die Schlüsselfunktion des EPO ist die Regulation der Erythrozytenbildung (Abbildung 3-2) im Knochenmark. Diese wird als Erythropoese bezeichnet. Erythrozyten enthalten sauerstoffbindende Hb-Moleküle, durch die sie in der Lage sind, Sauerstoff durch den menschlichen Körper zu transportieren (Kazory et al. 2009, Fishbane et al. 2018). Sinkt der intrazelluläre Sauerstoffgehalt ab, wird die EPO-Produktion und dadurch die Erythrozytenbildung stimuliert bis sich die Sauerstoffkonzentration wieder im Normbereich befindet (Kazory et al. 2009, Fishbane et al. 2018).

Bei abnehmender Nierenfunktion nimmt die Häufigkeit des Auftretens einer renalen Anämie zu (Stauffer et al. 2014). Unterhalb einer GFR von 40 ml/min verliert die Niere die Fähigkeit, mit einer vermehrten EPO-Produktion adäquat auf zu niedrige Hb-Werte, und der daraus resultierenden Sauerstoff-Mangelversorgung, zu reagieren. Dies wird auch als relativer EPO-Mangel bezeichnet (Fehr et al. 2004). Die gestörte Erythrozytenbildung und daraus resultierende Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) führt zu weiteren Gewebeschädigungen und Funktionsverlusten in anderen Organen (Locatelli et al. 2017).

Eisenmangel-induzierte renale Anämie

Neben einer verminderten EPO-Produktion sind inzwischen weitere pathophysiologische Faktoren bei der Entstehung einer renalen Anämie bekannt, hierzu zählt insbesondere ein gestörter Eisenstoffwechsel (Locatelli et al. 2017).

Bei CKD-Patienten werden durch Entzündungsprozesse proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Diese stören die Eisenhomöostase und führen zu einer reduzierten Eisenverfügbarkeit für die Erythrozytenbildung (Babitt et al. 2012, Zivot et al. 2018). Eine Schlüsselrolle spielt an dieser Stelle das Enzym Heparin. Heparin hemmt die Eisenresorption aus dem Darm und inhibiert gleichzeitig die Eisenausscheidung aus Speicherzellen wie z. B. Makrophagen. Eisen kann nicht mehr auf das Transportprotein Transferrin übertragen werden, was zu einer Verringerung der Transferrinsättigung (TSAT) führt. In der Folge steht im Knochenmark zu wenig Eisen für die Hb-Bildung und somit die Erythrozytenbildung zur Verfügung (Abbildung 3-2) (Gupta et al. 2017). CKD-Patienten mit renaler Anämie und aktiven inflammatorischen Prozessen zeigen aufgrund verringerter renaler Ausscheidung sowie einer erhöhten Bildung erhöhte Heparinwerte (Locatelli et al. 2017). Die resultierende Eisenverfügbarkeit führt ebenfalls zu einer verminderten Erythrozytenbildung und einem Abfall der Hb-Werte im Blut sowie verringerter Sauerstoffverfügbarkeit, die unbehandelt zu Hypoxie und Folgeschädigungen anderer Organe führen.

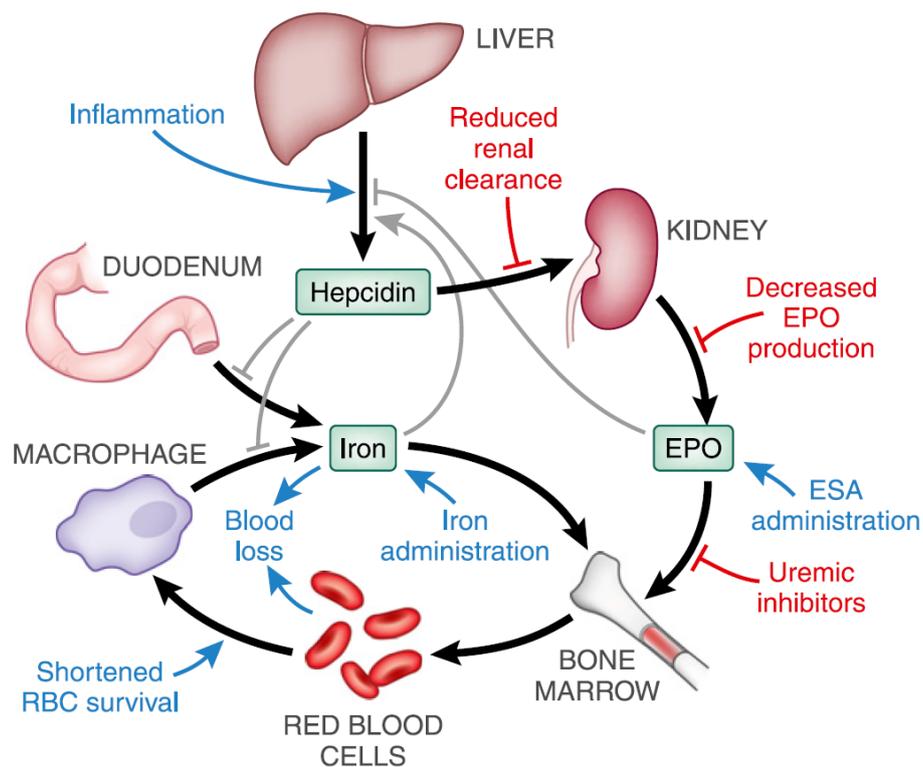


Abbildung 3-2: Die Bedeutung und Funktion von EPO und Eisen in der Erythrozytenbildung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Babitt et al. 2012)

Ein Eisenmangel kann zudem bei CKD-Patienten durch eine verringerte Eisenresorption im Gastrointestinaltrakt durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere Antazida und Phosphatbinder, verstärkt werden.

Krankheitsassoziierte Blutverluste

Neben den durch verringerte EPO-Bildung und Eisenmangel verursachten niedrigen Hb-Werten trägt bei CKD-Patienten Erythrozytenmangel durch Blutverlust zur renalen Anämie bei. Blutverluste bei CKD-Patienten entstehen durch eine arzneimittelinduzierte erhöhte Blutungsneigung über den Gastrointestinaltrakt, häufige Blutentnahmen zur Bestimmung von Laborwerten, operative Eingriffe sowie bei DD-Patienten durch Blutrückstände in den Dialyseapparaturen (Babitt et al. 2012, KDIGO 2012, Fishbane et al. 2018).

Verlauf und Prognose

Es gibt Hinweise darauf, dass niedrige Sauerstoffkonzentrationen im Blut in Folge einer nicht oder nicht ausreichend behandelten Anämie die Abnahme der Nierenfunktion beschleunigen (Mohanram et al. 2004, Fishbane et al. 2018). Ergänzend hierzu konnte gezeigt werden, dass durch die Korrektur einer Anämie bei CKD-Patienten eine Verlängerung der Zeit bis zur Dialysepflicht erreicht werden kann (Akizawa et al. 2018).

Eine renale Anämie führt zudem zu einem erhöhten Risiko einer Linksherzhypertrophie, eines kardiovaskulär-bedingtem Versterbens sowie eines Todes jeglicher Ursache (Keith et al. 2004, Locatelli et al. 2004, Voormolen et al. 2010, KDIGO 2012, Fishbane et al. 2018, Sato et al. 2018) (Muntner et al. 2005, Thorp et al. 2009). Diese Zusammenhänge mit der Anämie konnten unabhängig von der bereits beschriebenen Erhöhung dieser Risiken durch die CKD-Grunderkrankung an sich nachgewiesen werden. Die renale Anämie verschlechtert somit die Prognose der Betroffenen zusätzlich.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Roxadustat umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD. In der Regel entwickelt sich eine CKD bei älteren Patienten, so dass ein höheres Alter mit einer steigenden Prävalenz einhergeht (Zhang et al. 2009). Zudem sind CKD-Patienten meist gekennzeichnet durch ihre Multimorbidität. Das Auftreten einer symptomatischen renalen Anämie hängt v. a. mit dem Schweregrad der CKD zusammen und wird gemäß ICD-10-GM-Klassifizierung ab CKD-Stadium 3 als Anämie bei CKD-Patienten (ICD-10-GM D63.8) erfasst (Stauffer et al. 2014, Beck et al. 2015, Eriksson et al. 2016, Wong et al. 2019, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) 2021). Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen – wie beispielsweise Bluthochdruck – oder Diabetes mellitus entwickeln zudem häufiger eine symptomatische renale Anämie als andere Patienten (Dmitrieva et al. 2013, Loutradis et al. 2016, Wong et al. 2019).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der therapeutische Bedarf bei CKD-Patienten mit symptomatischer Anämie leitet sich zum einen aus der Häufigkeit, den Charakteristika der Zielpopulation und der teils schwerwiegenden Krankheitssymptomatik und zum anderen aus den Limitationen der bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Eine größere Auswahl an Therapieoptionen könnte die individuelle Optimierung der Medikation der Betroffenen erleichtern. Zielpopulation

In Deutschland sind um die zwei Millionen Menschen von einer Nierenkrankheit mit bereits ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) betroffen (Girndt et al. 2016). Mit zunehmenden Schweregrad der CKD leidet auch ein zunehmender Anteil der Patienten zusätzlich an einer renalen Anämie.

Patienten der Zielpopulation sind gekennzeichnet durch ein multimorbides Erkrankungsbild. Dieses besteht aus den als Risikofaktoren der CKD und der Anämie bekannten Grunderkrankungen der Patienten (kardiovaskulären 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. (KDIGO 2012, Liu et al. 2014, Akchurin et al. 2015, Fraser et al. 2015, Weckmann et al. 2019). Zusätzlich führen CKD und eine ggf. notwendige Dialysepflicht zu weiteren Folgeerkrankungen wie Hyperparathyreoidismus, hohen Cholesterinwerte, Hyperphosphatämie und anderen Störungen des Elektrolythaushalts (Fraser et al. 2016). Die Multimorbidität und die resultierende Polymedikation erschweren das Treffen von Therapieentscheidungen sowohl in Bezug auf Art als auch auf die Dosierung der Behandlungen. Die Risiken für akute Hospitalisierung, Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im weiteren Krankheitsverlauf können erhöht sein, wenn eine renale Anämie bei CKD-Patienten – insbesondere vor Initiierung einer Dialyse oder unter Dialyse – unzureichend behandelt wird (Kuo et al. 2015, Karaboyas et al. 2020, Toft et al. 2020). Bei CKD-Patienten mit symptomatischer renaler Anämie ohne bestehende Dialysepflicht liegt nach wie vor teils eine unzureichend behandelte Anämie vor (Lopes et al. 2021), wodurch das Risiko der Progression der CKD erhöht wird und unter Umständen schneller eine Dialysepflicht eintritt (Toft et al. 2020). Trotz des Vorliegens effektiver Behandlungsstrategien für die renale Anämie ist die Prävalenz erniedrigter Hb-Werte im Kollektiv der Dialysepatienten nach wie vor sehr hoch (Brandenburg 2017).

Therapieoptionen

Therapieoptionen

Die Therapieempfehlung für CKD-Patienten mit renaler Anämie richtet sich vor allem nach Symptomatik, Patientenpräferenzen, klinischem Zustand sowie relevanten Komorbiditäten, und somit nicht primär nach Laborparametern (KDIGO 2012). Dennoch beinhalten Leitlinien, Empfehlungen zum regelmäßigen Anämie-Monitoring, im jährlichen Turnus ab CKD-Stadium 3b sowie ab Stadium 4/5 halbjährlich (Schmidt 2019, Weckmann et al. 2019). 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) (KDIGO 2012). ESA erhöhen den Hb-Gehalt im Blut und gelten seit 1989 als Standard, wenn eine Therapie über eine Eisensubstitution hinaus notwendig wird. Der Einsatz von ESA ist jedoch auch mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, zu denen kardiovaskuläre Ereignisse zählen, verbunden. Lediglich in Ausnahmefällen erhalten CKD-Patienten mit symptomatischer renaler Anämie eine Erythrozytentransfusion (KDIGO 2012).

Wichtige Therapieziele sind

- die Verringerung der Anämiesymptomatik und der damit verbundenen physischen Einschränkungen und der Verringerung der Lebensqualität der Betroffenen sowie
- die Verzögerung und Verringerung nachfolgender Therapieoptionen (ESA bzw. Erythrozytentransfusionen), um therapieassoziierte Komplikationen und Hospitalisierungen zu vermeiden (KDIGO 2012).

Eisensubstitutionstherapie

Eine ausreichende Verfügbarkeit von Eisen im Körper ist Voraussetzung für die Bildung von Hb und somit für die Erythrozytenbildung im Knochenmark (Abschnitt Pathophysiologie). Zur Bestimmung des Eisenstatus werden in der Regel die TSAT, als Maß für zirkulierendes Eisen, sowie der Ferritinwert, als Maß für die Eisenspeicher, gemessen (Babitt et al. 2012, KDIGO 2012, Fishbane et al. 2018). Mehr als 50 % der CKD-Patienten haben keine ausreichende Eisenreserve (Babitt et al. 2012, Fishbane et al. 2018), eine häufige Ursache für die Entwicklung einer symptomatischen renalen Anämie. Daher ist auch bei CKD-Patienten der erste Schritt einer patientenindividuellen Anämiebehandlung die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung des Patienten mit Eisen. Es wird zwischen einem funktionellen und absoluten Eisenmangel differenziert, die beide im Rahmen der CKD auftreten. Beim funktionellen Eisenmangel sind noch Eisenreserven des Körpers vorhanden, stehen jedoch nicht für die Erythropoese zur Verfügung. Hauptursächlich für einen funktionellen Eisenmangel sind erhöhte Hepcidinspiegel. Beim absoluten Eisenmangel sind die Eisenspeicher leer. Dies ist vor allem auf einen Blutverlust durch arzneimittelinduzierte gastrointestinale Blutungen und Dialyse zurückzuführen (Gaftor-Gvili et al. 2019). Da auch inflammatorische Komorbiditäten und Infektionen bei CKD-Patienten die Hepcidinkonzentration erhöhen und somit zu einer verringerten Eisenverfügbarkeit führen können, sind solche Komorbiditäten vor Beginn einer Eisensubstitution zu behandeln (KDIGO 2012).

Eisen kann oral oder intravenös (iv) verabreicht werden (KDIGO 2012), wobei Letzteres bei behandlungsbedürftiger Eisenmangelanämie empfohlen ist, die auf orale Eisensubstitution nicht anspricht (Weckmann et al. 2019). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen und Nausea treten bei oraler Eisensubstitution häufig und dosisabhängig auf (UCB Pharma GmbH 2020). Besondere Warnhinweise für die iv Eisenpräparate umfassen anaphylaktische und andere akute Reaktionen und erfordern entsprechend die Vorhaltung einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation (Vifor Pharma Deutschland GmbH 2020). Zudem bleibt die symptomatische Anämie nach Eisensubstitution oftmals bestehen.

Für CKD-Patienten mit renaler Anämie, die bisher nicht mit Eisen oder ESA behandelt werden, wird (KDIGO 2012) ein Therapieansatz mit iv Eisensubstitution empfohlen, wenn

- eine Erhöhung des Serum Hb-Wertes ohne den Beginn einer ESA-Behandlung angestrebt wird oder
- der TSAT-Wert unter 30 % sinkt und der Ferritinwert unter 500 µg/ml liegt (Schmidt 2019).

Für CKD-Patienten mit renaler Anämie unter ESA-Therapie, die bisher nicht mit Eisen behandelt werden, wird ein Therapieansatz mit iv Eisensubstitution empfohlen (KDIGO 2012), wenn

- eine Erhöhung des Serum Hb-Wertes oder eine ESA-Dosisreduktion angestrebt wird (Schmidt 2019)

Für nicht dialysepflichtige (NDD) CKD-Patienten kann, unter Berücksichtigung der Schwere des Eisenmangels, der Verfügbarkeit eines venösen Zugangs, des Ansprechens auf vorherige orale Eisenverabreichung, der unerwünschten Wirkungen nach vorheriger oraler oder iv Eisensubstitution, der Patienten-Compliance und der Kosten, alternativ ein ein- bis dreimonatiger Therapieansatz mit oralem Eisen gewählt werden (KDIGO 2012).

Während der Eisentherapie ist das Ansprechen anhand der Messung von TSAT- und Ferritinwerte mindestens alle drei Monate zu kontrollieren, um über die Weiterführung der Eisentherapie zu entscheiden. Eine gleichzeitige ESA-Therapie kann zusätzlich zu einer Reduktion des verfügbaren Eisens führen. Daher werden häufigere Kontrollen insbesondere bei einer Änderung der ESA-Dosis oder einem Blutverlust des Patienten empfohlen. Die Entscheidung über die Weiterführung der Eisensubstitutionstherapie erfolgt außer auf Basis des Eisenstatus selbst auch patientenindividuell über das Auftreten von Blutverlusten, der ESA-Dosis unter Berücksichtigung des Hb-Ansprechens auf vorheriger Eisentherapie, den Hb-Werts, das Ansprechen auf eine ESA-Therapie, die Trends bei allen genannten Parametern sowie des klinischen Status des Patienten (KDIGO 2012).

Bleibt trotz Eisensubstitution eine symptomatische Anämie bestehen, ist derzeit eine ESA-Therapie zu prüfen (Weckmann et al. 2019).

ESA-Therapie

Eine unzureichende körpereigene Produktion des Hormons EPO bei CKD-Patienten führt zu einer eingeschränkten Erythrozytenbildung im Knochenmark und einer unzureichenden Sauerstoffversorgung im Körper (Abschnitt Pathophysiologie). Eine Therapieoption stellt daher die Verabreichung biotechnologisch hergestellter Formen des humanen EPO (rHuEPO bzw. ESA) dar. Ein ESA löst anstelle des körpereigenen EPO über die physiologische Signalkaskade eine verstärkte Erythropoese im Knochenmark aus.

Je nach Präparat können ESA iv oder subkutan (sc) verabreicht werden, weisen dabei aber ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf (Elliott et al. 2008, Palmer et al. 2014). Es existieren inzwischen drei ESA-Generationen, die sich in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden. Für rHuEPO bzw. ESA der ersten Generation sind bereits Biosimilars zugelassen. Neuere ESA-Generationen ermöglichen durch Modifikationen längere Halbwertszeiten und ein größeres Dosierungsintervall (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Verfügbare ESA-Präparate nach Generationen

Generation	Wirkstoff	Fertigarzneimittel
Generation 1: kurzwirksam	Epoetin alfa	Erypo [®] , a
	Epoetin beta	NeoRecormon [®]
	Epoetin theta	Eporatio
	Epoetin zeta	Retacrit [™]
Generation 2: langwirksam	Darbepoetin alfa	Aranesp [®]
Generation 3: langwirksam	Epoetin beta pegol	Mircera [®]
a: Biosimilars verfügbar Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Arantes et al. 2018)		

Der empfohlene Hb-Wert im Rahmen der ESA-Therapie liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie sollte individuell getroffen werden. Dabei sind verschiedene Faktoren sowohl vor Therapiebeginn als auch im Therapieverlauf zu berücksichtigen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Gemäß KDIGO Leitlinien sollte allerdings bei Vorliegen einer renalen Anämie eine Therapie begonnen werden, sobald der Hb-Wert unter 10 g/dl fällt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, KDIGO 2012, Brandenburg 2017, Weckmann et al. 2019, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020).

Eine ESA-Therapie sollte erst nach Ausschluss aller korrigierbaren Ursachen für eine Anämie (insbesondere Eisenmangel und inflammatorischer Status) angesetzt werden. Die Risiken einer ESA-Behandlung sind dabei zu berücksichtigen. Hierzu zählen insbesondere Schlaganfall, Funktionsverlust des vaskulären Zugangs und Bluthochdruck. Vorsicht ist zudem bei malignen Tumoren (aktiv oder in der Krankheitsgeschichte) geboten. Spezifische Warnhinweise umfassen u. a. hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen sowie eine erhöhte Inzidenz von thrombovaskulären Ereignissen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Darüber hinaus sollten der Abfall des Hb-Wertes, das vorherige Ansprechen auf eine Eisensubstitutions-therapie, das Risiko, eine Transfusion erhalten zu müssen, sowie Anämie-bedingte Symptome berücksichtigt werden (Schmidt 2019). Zudem sind die individuellen Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Risikobereitschaft der Patienten bzgl. potenzieller Risiken der Therapie in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen. So kann insbesondere eine iv-Applikation für bei Patienten als Nachteil empfunden werden, die noch keine Dialyse erhalten, und hier Adhärenz und Compliance negativ beeinflussen (Shahab et al. 2020). Für Patienten mit einem Hb-Wert über 13 g/dl werden ESA ausdrücklich nicht empfohlen und eine bestehende ESA-Therapie wird unterbrochen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021).

Die ESA-Dosierung sollte, in Abhängigkeit vom Hb-Wert und seiner Veränderung, den klinischen Umständen und ggf. der aktuellen ESA-Dosis festgelegt bzw. angepasst werden. Die Frequenz der Anwendung sollte auf Basis des CKD-Stadiums, des Behandlungssettings, der Wirksamkeit, der Patiententoleranz und -präferenzen und des ESA-Typs festgelegt werden. Eine Neueinstellung der Dosis ist erforderlich, wenn der Patient ein ESA-bedingtes unerwünschtes Ereignis erlitt oder eine akute oder progressive Erkrankung ausbildet, die ein eingeschränktes Ansprechen auf die ESA-Therapie hervorrufen könnte (KDIGO 2012).

Der Hb-Wert ist während der ESA-Behandlung mindestens monatlich zu kontrollieren. Bei NDD-Patienten während der Erhaltungstherapie reicht eine Kontrolle alle drei Monate in der Regel aus (KDIGO 2012).

Neben den potenziellen Risiken einer ESA-Therapie bestehen weitere Einschränkungen und Besonderheiten, die bei der Behandlung mit diesen Wirkstoffen beachtet werden müssen:

- Studien zeigen, dass fünf bis zehn Prozent der Patienten mit renaler Anämie nicht oder nur auf hohe Dosen einer ESA-Therapie ansprechen (Poor-Responder) (Johnson et al. 2007). Bei Ansetzen einer ESA-Therapie wird empfohlen, die Dosierung nicht über das Doppelte der gewichtsbasiert-berechneten Initialdosis zu erhöhen. Sind nach vorher stabil eingestellter ESA-Dosierung Dosiserhöhungen nötig, sollten diese in zwei Schritten bis maximal 50 % Erhöhung, bezogen auf die vorherige stabile Dosierung, durchgeführt werden. Sind diese Maßnahmen nicht erfolgreich, muss eine Erythrozytentransfusion erwogen werden (KDIGO 2012).

- Einige Patienten entwickeln unter einer ESA-Therapie stark schwankende Hb-Werte über den Zielbereich hinaus (De Nicola et al. 2007, Fishbane et al. 2018). Stark schwankende Hb-Werte sind potenziell assoziiert mit ischämischen Organschädigungen, erhöhter kardiovaskulärer Mortalität sowie erhöhter Gesamtmortalität und häufigerer Hospitalisierung (Kalantar-Zadeh et al. 2009, Kuragano et al. 2014).

Erythrozytentransfusion

Erythrozytentransfusionen erhöhen durch iv-Gabe von Blutkomponenten direkt die Erythrozytenkonzentration und somit die Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Eine Erythrozytentransfusion kann, wenn auch selten, mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen:

- Die Bildung von Alloantikörpern (Allosensibilisierung), kann die Chance auf eine Nierentransplantation reduzieren oder deren Durchführung verzögern, weil sie zu einer Abstoßungsreaktion gegenüber dem Transplantat führen kann.
- Es besteht das Risiko, pathogene Erreger durch eine Transfusion direkt in den Blutkreislauf des Empfängers zu bringen, mit der Folge potenziell schwerwiegender Infektionen, wie Hepatitis B oder C oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). Dieses Risiko kann jedoch durch Kontrolle des Spenderblutes reduziert werden.
- Transfusionsfehler können zu Volumenüberlastung, Hyperkaliämie, Zitratvergiftung (mit einer resultierenden metabolischen Alkalose und Hypokalziämie), Hypothermie, Blutgerinnungsstörung, immunologische Transfusionsreaktionen (einschließlich akuter Lungenschäden) und Eisenüberladung führen.

Daher wird empfohlen, Erythrozytentransfusionen möglichst zu vermeiden, insbesondere bei Patienten, die für eine Organtransplantation in Frage kommen. Die Behandlungsbedürftigkeit der Anämie mit einer Transfusion ergibt sich ausdrücklich nicht primär aus den beschriebenen Hb-Zielwerten, sondern vielmehr aus der Belastung des Patienten durch die Anämiesymptomatik. Der Nutzen kann das Risiko einer Transfusion jedoch insbesondere dann überwiegen, falls kein Ansprechen auf eine ESA-Therapie erfolgt oder der Einsatz von ESA mit großen Risiken aufgrund vorheriger oder aktiver bösartiger Tumoren oder eines Schlaganfalls verbunden ist. Wenn keine schwerwiegenden Gründe dagegensprechen, sollte eine Erythrozytentransfusion jedoch immer nur dann durchgeführt werden, wenn eine schnelle Hb-Wert-Korrektur vor Operationen oder zur Stabilisierung des Zustands des Patienten, bspw. bei akuter Hämorrhagie oder unstabiler koronarer Arterienerkrankung, notwendig ist.

Limitationen der bisher verfügbaren Therapieoptionen

In Deutschland stehen somit zurzeit drei Therapieoptionen für die Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung (Eisensubstitution (iv und oral), ESA-Therapie (sc und iv), Erythrozytentransfusion), die jeweils nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden:

- Eine Eisensubstitution adressiert vor allem einen funktionalen oder absoluten Eisenmangel. Bleibt eine symptomatische Anämie bestehen, obwohl durch orales oder iv-Eisen eine ausreichende Eisenreserve erzielt wurde, werden zusätzliche Therapieformen notwendig, die Hb-Wert bzw. Erythrozytenzahl erhöhen. Weiter können nach Eisenverabreichung anaphylaktische und andere akute Reaktionen – darunter gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen und Nausea – auftreten (UCB Pharma GmbH 2020, Vifor Pharma Deutschland GmbH 2020).
- Eine ESA-Therapie ist potenziell mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen verbunden und sollte bei vorherigem oder akutem Schlaganfall und bösartigen Tumoren nicht angewendet werden. Spezifisch gewarnt wird u. a. vor hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen sowie einer erhöhte Inzidenz von thrombovaskulären Ereignissen (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021). Fünf bis zehn Prozent der Patienten mit renaler Anämie sprechen zudem nicht oder nur auf sehr hohe ESA-Dosierungen an (Johnson et al. 2007). Komplikationen unter einer ESA-Therapie können auch durch stark schwankende Hb-Werte bedingt sein. Kontraindikationen, wie bspw. Erythroblastopenie, behandlungsresistente Hypertonie, bevorstehender großer orthopädischer Eingriff oder chirurgische Patienten, bei denen keine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann, schränken den Einsatz von ESA weiter ein. ESA können zwar teilweise subkutan selbst vom Patienten verabreicht werden, dies bedarf jedoch einer ausreichenden Schulung und Fähigkeit der Patienten.
- Die KDIGO-Leitlinien empfehlen aufgrund der potentiellen schwerwiegenden Komplikationen inkl. dem Risiko einer späteren Transplantatabstoßung ausdrücklich, eine Erythrozytentransfusion, soweit möglich, zu vermeiden (KDIGO 2012).

Der zusätzliche Bedarf bei der Therapie der renalen Anämie ergibt sich somit aus der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen für die Zielpopulation. Diese sind teils mit großen Risiken behaftet. Eine orale Therapiealternative ist derzeit nicht verfügbar. Im Falle von Kontraindikationen stehen keine therapeutischen Alternativen zu einer Erythrozytentransfusion zur Verfügung, die jedoch aufgrund der damit verbundenen Risiken möglichst vermieden werden sollte.

Deckung des bisher ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch Roxadustat

Roxadustat ist der erste in Europa zugelassene HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) und erweitert die bisher limitierten Therapieoptionen für die komplexe Behandlung dieser multimorbiden Zielpopulation. Diese bestehen im Wesentlichen in der Substitution fehlender Komponenten für die Erythrozytenbildung. Roxadustat zeichnet sich durch einen neuartigen hochspezifischen und physiologischen Wirkmechanismus aus. Unter normoxischen Bedingungen wird HIF durch das Enzym HIF-Prolylhydroxylase (HIF-PH) hydroxyliert und in der Folge abgebaut, diese Reaktion wird unter hypoxischen Bedingungen verhindert. Roxadustat ahmt in gewisser Weise durch die Inhibition der HIF-PH Hypoxie nach, so dass in der Niere selbst vermehrt EPO produziert und somit die Erythrozytenbildung gesteigert wird.

Neben der Stimulation der Erythropoese durch eine vermehrte EPO-Bildung verbessert Roxadustat die Eisenverfügbarkeit, ein essenzieller Faktor für die Erythrozytenbildung. Dies geschieht über die indirekte Hemmung der Hepsidinbildung. Dadurch wird, vermittelt durch Ferroportin, die Eisenaufnahme aus dem Darm und die Freisetzung von Eisen aus Makrophagen erhöht. Zudem werden sowohl Transferrin als auch der Transferrinrezeptor direkt HIF-abhängig gebildet. Dieser HIF-vermittelte Mechanismus führt zu einer Erhöhung des Transferrins und einer Verbesserung der TSAT (Besarab et al. 2016, Gupta et al. 2017). In Summe wird der für die gesteigerte Erythrozytenbildung erhöhte Eisenbedarf auf diese Weise gedeckt. Durch diese parallele Wirkung über verschiedene physiologische Ansätze werden die Hb-Zielwerte auch unter inflammatorischen Bedingungen, unter denen Hepsidin normalerweise hochreguliert wird, stabil gehalten.

Die Anwendung von Roxadustat erfolgt dreimal wöchentlich oral und ist somit für den Patienten sehr einfach (Astellas Pharma Europe B.V. 2021). Dies ist insbesondere für die vorliegende Zielpopulation aufgrund von Polymedikation und meist fortgeschrittenem Alter relevant. Insgesamt ist eine gute Compliance des Patienten zu erwarten.

Der Einsatz von Roxadustat zur Behandlung einer Anämie bei CKD-Patienten besitzt gegenüber bisherigen Therapieoptionen folgende Vorteile (Barratt et al. 2021, Charytan et al. 2021, Coyne et al. 2021, Fishbane et al. 2021, Provenzano et al. 2021a, Provenzano et al. 2021b, Shutov et al. 2021):

- 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 Hepsidinbildung und erhöhte Expression relevanter Transportproteine bzw. Rezeptoren; insgesamt verbessert Roxadustat gegenüber ESA die Eisenverfügbarkeit und reduziert somit die Häufigkeit von iv Eisensubstitution.

- Hb-Werte können mithilfe von Roxadustat erhöht und unabhängig vom inflammatorischen Status auf einem stabilen Niveau gehalten werden.
- Weitere Vorteile ergeben sich aus der niedrighschwelligen nicht-invasiven oralen Applikation hinsichtlich Patientenpräferenz und bzgl. des ambulanten Behandlungsaufwand.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Charakterisierung der Zielpopulation

Roxadustat (Evrenzo™) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD. Vor Beginn der Behandlung mit Roxadustat sollte beim Patienten für eine ausreichende Eisenreserve gesorgt werden (Astellas Pharma Europe B.V. 2021). Die Patienten der Zielpopulation können nach zunehmendem Schweregrad der Grunderkrankung generell in

- NDD-Patienten:
 - Patienten im CKD-Stadium 3a, in der Regel asymptomatischer Verlauf ohne Komplikationen,
 - Patienten mit CKD-Stadium 3b bis 5 ohne bestehende Dialysepflicht, jedoch mit vermehrtem Auftreten von Symptomen und Komplikationen,
- DD-Patienten:
 - Patienten im CKD-Stadium 5, mit Nierenversagen, damit einhergehender schwerer Symptomatik und Komplikationen, welches gemäß Leitlinie zur Dialysepflicht führt, unterteilt werden.

Eine differenzierte Betrachtung der Stadien und insbesondere des Dialysestatus (NDD gegenüber DD) ist angezeigt, da Risiken für akute Hospitalisierung, Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im weiteren Krankheitsverlauf erhöht sein können, wenn eine Anämie bei CKD-Patienten – insbesondere vor Initiierung einer Dialyse oder unter Dialyse – unzureichend behandelt wird (Eckardt et al. 2015, Kuo et al. 2015, Karaboyas et al. 2020, Toft et al. 2020).

Quellen und Grundlagen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Erwachsene CKD-Patienten Stadien 3 bis 5 in Deutschland

Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

Die aktuelle Datenerhebung der DEGS1 fand im Zeitraum 11/2008 bis 12/2011 statt und bildet ein Altersspektrum von 18 bis 79 Jahren ab (Girndt et al. 2016): Die Daten der 7.115 Studienteilnehmer (bundesweit 180 Rekrutierungszentren) erlauben basierend auf Nierenfunktionsparameter und Fragen zu Nierenfunktionsstörungen eine bevölkerungsrepräsentative Schätzung der Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. So wurde die Prävalenz einer eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – dies entspricht CKD-Stage 3 bis 5 – unter Erwachsenen in Deutschland auf 2,3 % geschätzt (95 %-KI: 1,9 – 2,6, „CKD-EPI“-Formel unter Verwendung von Kreatinin und Cystatin C). Eine weitere weit verbreitete Schätzmethode (MDRD- („modification of diet in renal disease“-Formel) ergibt bei Verwendung derselben Daten eine leicht höhere Prävalenz von 3,5 % (95 %-KI: 3,1 – 3,9) (Girndt et al. 2016). Die Schätzung der CKD-Prävalenz auf Basis der DEGS1 ist mit Unsicherheiten behaftet. So ist durch die fehlenden Daten zu Personen über 79 Jahren eine Unterschätzung zu erwarten. Obwohl anhand der Querschnittsdaten nicht eindeutig zwischen chronisch und akutem Nierenversagen unterschieden werden kann, wird die Wahrscheinlichkeit, dass in der Studie Patienten mit akutem Nierenversagen eingeschlossen waren, von den Autoren einer Studienpublikation zum Thema als gering eingestuft, so dass die dadurch verursachte Unsicherheit der Schätzung als vernachlässigbar angesehen wird (Girndt et al. 2016).

Die Ergebnisse der DEGS1 werden zur Ableitung der Anzahl „Erwachsene CKD-Patienten Stadien 3 bis 5“ herangezogen.

German CKD (GCKD) Studie

Aus der großen prospektiven GCKD-Beobachtungsstudie liegen Patientencharakteristika zu 5.015 erwachsenen CKD-Patienten zwischen 18 und 74 Jahren vor (Beck et al. 2015). Patienten wurden zwischen 2010 und 2012 eingeschlossen, wenn gemäß eGFR-Wert $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Albuminurie-Kennzahl $> 500 \text{ mg/Tag}$, eine CKD-Erkrankung diagnostiziert wurde. Die Population der eingeschlossenen CKD-Patienten teilte sich auf in 21,8 % Patienten in Stadium 1 und 2 und 78,2 % der Patienten in Stadium 3a bis 5 auf (Beck et al. 2015). Es ist zu beachten, dass durch das in dieser Studie gewählte Albuminurie-Kriterium, im Unterschied zu den Kohortenstudie DEGS1 und NHANES, insbesondere in den CKD-Stadien 1 und 2 nur Patienten mit einer ausgeprägt schwerwiegend erhöhten Albuminausscheidung abgebildet sind, so dass die Anteile der Stadien $\geq 3a$ gegebenenfalls überschätzt sind. Innerhalb der Population der CKD-Patienten mit Stadien 3a bis 5, wurden 42,5 % (anteilig 33,2 % von 78,2 %) dem Stadium 3a, 46,3 % (anteilig 36,2 % von 78,2 %) dem Stadium 3b, sowie 11,4 % (anteilig 8,9 % von 78,2 %) den Stadien 4 und 5 zugeordnet (Tabelle 3-3).

Die Ergebnisse der GCKD-Studie werden zur Ableitung von „Erwachsene CKD-Patienten Stadium 3a“, „Erwachsene CKD-Patienten Stadium 3b“ sowie der „Erwachsene CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ herangezogen.

Tabelle 3-3: Anteile Patienten mit CKD-Stadium 3a, 3b und 4/5 gemäß GCKD-Studie

Population	Anteil Patienten mit CKD-Stadium in %		
	3a	3b	4 und 5
Gesamte CKD	33,2	36,2	8,9
	78,2		
CKD Stadien 3 bis 5	42,5 ^a	46,3 ^a	11,4 ^a
CKD-Population (Stadien 1 bis 5) war in der GCKD-Beobachtungsstudie definiert für Altersspektrum von 18 – 74 J., als Vereinigungsmenge eGFR-Wert < 60 ml/min/1,73 m ² oder Albuminurie > 500 mg/Tag. 21,8 % der beobachteten CKD-Patienten waren in den Stadien 1 oder 2. a: Berechnet als anteiliger Prozentsatz der Population CKD Stadien 3 bis 5. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Beck et al. 2015)			

Global Burden of Disease Studie 2017

Die von der Bill und Melinda Gates Stiftung beauftragte GBD-Studie betrachtet neben vielen anderen chronischen Erkrankung auch CKD und deren epidemiologischen Parameter über einen Zeitraum von 25 Jahren (1990 bis 2015). Es werden basierend auf unterschiedlichen Datenquellen modellierte epidemiologische Kennzahlen ausgegeben (Kraus et al. 2017, Bikbov et al. 2020). Das Vorliegen einer CKD aller Stadien wurde dabei weitgehend gemäß den KDIGO-Kriterien bzgl. eGFR und Albuminurie definiert. Als altersstandardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2017 wird ein Anteil von 5,7 % (5,3 bis 6,2 %) geschätzt.

Die GBD-Studie wird, da es sich um eine Modellierung handelt, v. a. supportiv und als Referenzstudie zur Entwicklung von Zahlen zu „Erwachsene CKD-Patienten aller Stadien“ herangezogen.

Dialysestatus der erwachsenen CKD-Patienten in Deutschland*Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse*

Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) veröffentlichte den Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse im Auftrag des G-BA, in denen Patientencharakteristika von DD-Patienten aller Altersgruppen in der GKV dargestellt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020). Basis des Berichtes bilden Daten aus ca. 719 nationalen Dialyseeinrichtungen. Aus dem Bericht leiten sich 83.868 prävalente Fälle erwachsener DD-Patienten im Jahr 2019 in Deutschland ab (Erwachsene GKV-Patienten in vertragsärztlicher Dialysebehandlung). Die Anzahl inzidenter Fälle bei Erwachsenen in dieser Patientengruppe war für denselben Berichtszeitraum 12.559/Jahr und entspricht 15,0 % der gesamten Anzahl prävalenter Fälle. Es resultiert 0,14 % als Prävalenzrate an der Gesamtanzahl erwachsener GKV-Patienten von 61.038.436, die in diesem Zeitraum bei der GKV versichert waren (73.053.000 im Jahr 2019, abzüglich 16,4 % unter 18 Jahren) (Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2020, Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021), sowie eine Inzidenzrate von 0,02 % (Tabelle 3-4).

Der Jahresbericht zur Qualität in der Dialyse wird zur Ableitung von „Erwachsene NDD-CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ und „Erwachsene DD-CKD-Patienten“ herangezogen.

Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Dialyse bei GKV-Patienten im Berichtsjahr 2019 gemäß IQTIG-Bericht

Population	Männlich		Weiblich		Altersgruppe	
	n	Anteil in %	n	Anteil in %	n	Anteil in %
Prävalenz der Dialyse						
0 – 17 Jahre	154	0,30	114	0,35	268 ^a	0,32 ^a
18 – 44 Jahre	4.690	9,11	2.834	8,69	7.524 ^a	8,94 ^a
45 – 64 Jahre	16.725	32,47	9.352	28,66	26.077 ^a	30,99 ^a
65 – 74 Jahre	11.810	22,93	6.880	21,09	18.690 ^a	22,21 ^a
75 Jahre und älter	18.130	35,20	13.447	41,21	31.577 ^a	37,53 ^a
Gesamt	51.509	61,22	32.627	38,78	84.136 ^a	100,00 ^a
18 Jahre und älter	51.355 ^a	61,23 ^a	32.513 ^a	38,77 ^a	83.868 ^a	99,68 ^a
Inzidenz						
0 – 17 Jahre	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	89	0,70 ^a
18 – 44 Jahre	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1.023	8,09 ^a
45 – 64 Jahre	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3.305	26,13 ^a
65 – 74 Jahre	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2.842	22,47 ^a
75 Jahre und älter	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5.390	42,62 ^a
Gesamt	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12.648 ^b	100,00 ^a
18 Jahre und älter	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12.559 ^a	99,30 ^a

Population	Männlich		Weiblich		Altersgruppe	
	n	Anteil in %	n	Anteil in %	n	Anteil in %
a: Wert, berechnet. b: Wert wie in Tabelle 19 der Quelle, Abweichungen von Summe der Einzelwerte (Tabellen 14 bis 18 der Quelle) methodisch bedingt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020)						

Symptomatische Anämie bei CKD-Patienten in Deutschland

CKDopps in Deutschland

Die prospektive Kohortenstudie CKDopps untersucht Krankheitsverläufe und übliche Behandlungspraktiken bei NDD-CKD-Patienten unter Beteiligung von nephrologischen Kliniken in Brasilien, Frankreich, Deutschland und USA (Wong et al. 2019): Zu Patienten in deutschen Zentren liegen Datensätze inkl. Laborparameter wie Hb-Wert von insgesamt 1.720 Patienten vor, die über den Zeitraum 2013 bis 2018 Aussagen zum Anteil der Anämie in CKD-Patienten der Stadien 3 und höher (NDD-Patienten mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) ermöglichen (Tabelle 3-5) (Wong et al. 2019). Die Unterschreitung eines Hb-Schwellenwerts von < 10 g/dl zeigten in deutschen Zentren zum Studieneintritt sieben Prozent der beobachteten Teilnehmer zu Studieneintritt (Wong et al. 2019) und kennzeichnet eine symptomatische Anämie, die über eine Eisensubstitution hinaus zu therapieren ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, KDIGO 2012, Brandenburg 2017, Weckmann et al. 2019, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020). Unter Berücksichtigung dieses Schwellenwertes leiten sich aus den Daten der deutschen Zentren in der CKDopps für die verschiedenen CKD-Stadien 3a bis 5 außerdem die jeweiligen Anteile an anämischen Patienten ab (Tabelle 3-5).

Die Ergebnisse der CKDopps werden zur Ableitung von „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie NDD-CKD-Stadium 3a“, „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 3b“ und „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 4 und 5“ herangezogen.

Tabelle 3-5: Angaben zum Anteil erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD-Stadien 3a, 3b und 4/5 gemäß CKDopps-Studie (Studienpopulation der Zentren in DE)

Population	Anteil Patienten mit Anämie im CKD-Stadium in %		
	3a	3b	4 und 5
NDD-CKD-Patienten mit Anämie	1	4	12
Basierend auf Daten einer Abbildung (Figure 3) der Quelle (Wong et al. 2019). Gerundete Werte, berechnet aus veröffentlichten Angaben zu Anteilen oder zu Anzahl an Patienten mit entsprechenden Kriterien. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Wong et al. 2019)			

Prävalenz der Erkrankung „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD“ in Deutschland

Erwachsene CKD-Patienten differenziert nach Schweregrad und Dialysestatus

Basierend auf den genannten Quellen und der daraus extrahierten Daten (Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-5) lässt sich schrittweise die Prävalenz und die Anzahl an Patienten in den zuvor genannten relevanten Populationen herleiten (Astellas Pharma GmbH 2021):

Auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus von 2011 und ausgehend von einer Anzahl an

- „Deutsche Gesamtbevölkerung“ von 83.166.711, ergibt sich bei Veranschlagung einer CKD-Prävalenz basierend auf den Auswertungen der DEGS1-Studie (2,3 bis 3,5 %) eine Anzahl an

- „Erwachsene CKD-Patienten Stadien 3a bis 5“ von 1.912.834 bis 2.910.835.

Bei Betrachtung des Schweregrades der Grunderkrankung anhand von CKD-Stadien erlauben die Anteile gemäß GCKD-Studie eine Schätzung der Anzahl an

- „Erwachsene NDD-CKD-Patienten Stadium 3a“ (42,4 %) von 812.955 bis 1.237.105,
- „Erwachsene NDD-CKD-Patienten Stadium 3b“ (46,2 %) von 885.642 bis 1.347.717 und
- „Erwachsene CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ (11,4 %) von 218.063 bis 331.835.

Die Informationen zum Anteil dialysepflichtiger Patienten in der GKV von 0,14 % erlauben durch Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung die Schätzung einer Anzahl an

- „Erwachsene DD-CKD-Patienten“ von 116.433.

Gemäß Leitlinie sind Patienten der Stadien 3a bis 4 NDD-CKD-Patienten. Aus der Subtraktion Anzahl an „Erwachsene DD-CKD-Patienten“ von den zuvor hergeleiteten „Erwachsene CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ (s. o.) ergibt sich eine Schätzung der Anzahl an

- „Erwachsene NDD-CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ von 101.630 bis 331.835.

Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in Abhängigkeit von Schweregrad und Dialysestatus

Die bis hierhin erfolgte differenzierte Herleitung der Patientenzahlen nach Schweregradkategorie, d. h. CKD-Stadium, und Dialysestatus ist notwendig, da diese Faktoren das Vorliegen einer renalen Anämie maßgeblich beeinflussen und eine differenzierte Betrachtung der Patientengruppen erforderlich machen (Stauffer et al. 2014, Eriksson et al. 2016, Wong et al. 2019).

Anhand der Angaben der CKDopps zu den Anteilen an Patienten mit symptomatischer renaler Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl) bei NDD-CKD-Patienten der Stadien 3a (1 %), 3b (4 %) sowie 4 und 5 (12 %) wird die Anzahl an

- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 3a“ von 8.130 bis 12.371,
- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 3b“ von 35.426 bis 53.909 und
- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 4 und 5“ von 12.196 bis 39.820

geschätzt.

Unter der Annahme, dass bei DD-CKD bei annähernd allen Patienten eine Anämiebehandlung über eine Eisensubstitution hinaus angezeigt ist (Evans et al. 2016), wird die Anzahl an Patienten der bereits oben hergeleiteten Schätzung zu DD-CKD-Patienten für

- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei DD-CKD“ von 116.433 übernommen.

Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD insgesamt

Durch Addition der zuvor abgeleiteten Anzahl an erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie in den einzelnen CKD-Populationen ergibt sich eine Schätzung der Anzahl an

- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 3 bis 5“ von 55.751 bis 106.100, sowie
- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei DD-CKD“ von 116.433.

Insgesamt wird eine Anzahl

- „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD-Stadium 3 bis 5“ von 172.184 bis 222.533.

geschätzt. Bezogen auf Anzahl „Deutsche Gesamtbevölkerung“ entspricht dies einer Prävalenzrate von 0,21 % bis 0,27 %.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Herausforderungen in der Abschätzung der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der CKD

Epidemiologische Daten zur Anzahl von CKD-Patienten für den deutschen Versorgungskontext sind nur eingeschränkt verfügbar, u. a. da in Deutschland kein breites Register geführt wird und trotz Forderungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) nicht in Sicht ist (Kraus et al. 2017). In deutschen Regionen laufen vereinzelt longitudinal angelegte Kohortenstudien, aus denen in Zukunft evtl. Entwicklungen bzgl. der CKD als Grunderkrankung und der Anämie bei CKD abzuleiten sind (Aumann et al. 2015). Ein aktualisierter, gesamtdeutscher Überblick wäre aber frühesten aus Ergebnissen größerer Kohortenstudien ähnlich der NAKO Gesundheitsstudie zu erwarten (Jaeschke et al. 2020).

Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der CKD in Deutschland

Die weltweite Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen hat gemäß der Global Burden of Disease Studie zwischen 1990 und 2013 abgenommen (Glassock et al. 2017, Bikbov et al. 2020). In den zusammengeführten Daten des europäischen länderübergreifenden ERA-EDTA-Register – in die keine Informationen aus Deutschland einfließen –, hat die Inzidenz und Prävalenz der terminalen CKD, d. h. auch von Dialyse und Nierentransplantationen, im Zeitraum 2001 bis 2011 moderat zugenommen, aber bis 2017 wurden wieder sinkende Fallzahlen verzeichnet (Pippias et al. 2016, Kraus et al. 2017).

Generell kann man durch die Ätiologie der CKD für diese Grunderkrankung davon ausgehen, dass Entwicklungen bzgl. der Risikofaktoren Bluthochdruck, Adipositas und Diabetes mellitus einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der CKD in Deutschland nehmen werden. Dabei sprechen die Abnahme des mittleren Blutdrucks in den hochentwickelten Staaten Europas und Amerikas sowie der nicht mehr so stark ansteigende Adipositas-Anteil für einen stagnierenden oder abnehmenden Trend der Fallzahlen. Bzgl. Diabetes mellitus ist die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz, sowie der Entwicklung der Fallzahlen, jedoch ebenfalls methodisch bedingt nur eingeschränkt möglich. Es kann aber festgehalten werden, dass die diabetische Nephropathie als Risikofaktor mittlerweile seltener auftritt, die dadurch verursachte GFR-Progression verlangsamt ist und neue Nieren-protective Therapieoptionen hier für die Zukunft eine geringere Ausprägung dieses Risikofaktors für die Entwicklung einer CKD ermöglichen können (Wanner et al. 2017, Wanner et al. 2018).

Bei der Einschätzung der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der Grunderkrankung CKD ist weiter die demographische Entwicklung und Überalterung der Gesellschaft ein Einflussfaktor, der zu beachten ist, da ein steigendes Lebensalter zu einer natürlichen Abnahme der GFR führt (Glassock et al. 2016, Kraus et al. 2017).

Trotz der zuvor genannten Herausforderungen wurden im Rahmen der Global Burden of Disease Studie basierend auf den Modellierungen der Jahre 1990 bis 2017 für Deutschland ein abfallender Trend, bzgl. der CKD-Prävalenz (Prozentuale Veränderung der altersstandardisierten Raten: -4,7 %) berichtet. Gleichzeitig geben die verwendeten Modelle eine im europäischen Vergleich höhere altersstandardisierte Rate der CKD-assoziierten Todesfälle an, welche sich im beschriebenen Zeitraum zudem um 45 % erhöht hat.

Für die Patienten unter Dialysebehandlung gibt der IQTIG-Bericht belastbare Angaben zu einer Entwicklung dieser Fallzahlen seit Beginn der Berichtserstellung im Rahmen der Qualitätssicherung-Dialyse im Jahre 2014 an: Als jährliche Steigerungsrate der dialysierten Patienten pro Jahr wurde eine Spanne von ca. 1,5 bis 2,5 % beobachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020).

Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Anämie bei CKD-Patienten

In einer spanischen Studie, die nur CKD-Patienten der Stufe 3 ohne Anämie einschloss, entwickelten 12,4 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose dieses CKD-Stadiums mit leichter bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion eine renale Anämie (Portoles et al. 2009).

Studien, die zwar Aussagen zu Anteilen anämischer Patienten in CKD-Populationen erlauben, beinhalten meist nur eine einmalige Kategorisierung bzgl. Anämie. Der Zeitrahmen, in dem eine Anämie neu aufgetreten ist, wurde in der Regel nicht erfasst, so dass Annahmen zur Entwicklung der Prävalenz- und Inzidenz der Anämie innerhalb der CKD noch schwerer als für die Grunderkrankung CKD zu treffen sind.

Aus den Trenddaten der DOPPS-Studie von 2001 bis 2011 zeigt sich für DD-Patienten, dass der Anteil an Patienten mit symptomatischer Anämie (< 10 g/dl) mit ca. 8 bis 10 % – bzw. unter ESA-Behandlung 88 bis 90 % – in dieser Population nur wenig schwankte (Arbor Research Collaborative For Health 2012).

Insgesamt wird von einer Stagnation der Inzidenz und Prävalenz ausgegangen Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Prognose zu Prävalenz „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD“ in Deutschland

Population	Anzahl im Jahr					
	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	172.184 – 222.533	172.184 – 222.533	172.184 – 222.533	172.184 – 222.533	172.184 – 222.533	172.184 – 222.533
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Roxadustat (Evrenzo™)	172.184 – 222.533	151.245 – 195.472
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Roxadustat (Evrenzo™) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD (Astellas Pharma Europe B.V. 2021). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus einer deutschen Gesamtbevölkerungsanzahl von 83.166.711 (Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021) sowie Schritt für Schritt aus den weiteren Annahmen und Berechnungen die in Abschnitt 3.2.3 und folgender Tabelle 3-8 dargestellt werden (Astellas Pharma GmbH 2021).

Tabelle 3-8: Herleitung der Prävalenz der Erkrankung „Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD“ in Deutschland

Population	Annahmen und Berechnungen bzgl. CKD-Stadium / Dialysestatus	Anzahl Patienten CKD-Stadium / Dialysestatus	Annahmen und Berechnungen bzgl. Anämie	Anzahl Patienten mit Anämie
Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in Deutschland				
CKD-Patienten Stadien 3 bis 5 ^a	Anteil 2,3 – 3,5 % von „Deutsche Gesamtbevölkerung“ (Girndt et al. 2016)	1.912.834 – 2.910.835	Summe der Anzahl Patienten mit Anämie von „CKD-Patienten Stadien 3a, 3b und 4/5“ und „DD-CKD-Patienten“	172.184 – 222.533 davon 87,8 % in der GKV ^c : 151.245 – 195.472
CKD-Patienten Stadien 4 und 5	Anteil 11,4 % von „CKD-Patienten Stadien 3 bis 5“ (Beck et al. 2015) ^b .	218.063 – 331.835	n. b.	n. b.
Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei NDD-CKD-Stadium 3a, 4b und 4/5 in Deutschland				
NDD-CKD-Patienten Stadium 3a	Anteil 42,5 % von „CKD-Patienten Stadien 3 bis 5“ (Beck et al. 2015) ^b	812.955 – 1.237.105	Anteil 1 % von „CKD-Patienten Stadium 3a“ (Wong et al. 2019)	8.130 – 12.371
NDD-CKD-Patienten Stadium 3b	Anteil 46,2 % von „CKD-Patienten aller Stadien“ (Beck et al. 2015) ^b	885.642 – 1.347.717	Anteil 4 % von „CKD-Patienten Stadium 3b“ (Wong et al. 2019)	35.426 – 53.909
NDD-CKD-Patienten Stadien 4 und 5	Subtraktion „DD-CKDPatienten“ von „CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020)	101.630 – 331.835	Anteil 12 % von „NDD-CKD-Patienten Stadien 4 und 5“ (Wong et al. 2019)	12.196 – 39.820
NDD-CKD-Patienten Stadien 3a bis 5	-	-	Summe der Anzahl Patienten mit Anämie von „NDD-CKD-Patienten Stadium 3a“, „NDD-CKD-Patienten Stadium 3b“ und „NDD-CKD-Patienten Stadien 4 und 5“	55.751 – 106.100 davon 87,8 % in der GKV ^c : 48.971 – 93.197

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Population	Annahmen und Berechnungen bzgl. CKD-Stadium / Dialysestatus	Anzahl Patienten CKD-Stadium / Dialysestatus	Annahmen und Berechnungen bzgl. Anämie	Anzahl Patienten mit Anämie
Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei DD-CKD in Deutschland				
DD-CKD-Patienten	Anteil 0,14 % von „Deutsche Gesamtbevölkerung“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020)	116.433	Anteil 100 % von „DD-CKD-Patienten“ (Evans et al. 2016)	116.433 davon 87,8 % in der GKV ^c : 102.274
<p>a: CKD der Stadien 3a bis 5 wurde wie folgt definiert, eGFR < 60 ml/min/1,73 m². b: Unter Annahme der Übertragbarkeit der GCKD auf die CKD-Population. c: Anteil ergibt sich dadurch, dass im Jahr 2019 73.053.000 GKV-Versicherte bei einer Gesamtbevölkerung von 83.166.711 Einwohnern gezählt wurden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Beck et al. 2015, Evans et al. 2016, Girndt et al. 2016, Wong et al. 2019, Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020, Astellas Pharma GmbH 2021, Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021)</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Es wird keine Anerkennung eines Zusatznutzen beansprucht.	151.245 – 195.472
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutische bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahlen gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Roxadustat.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die in Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind relevante Publikationen zur CKD und Anämie in CKD-Patienten. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden orientierende Suchen nach Publikationen v. a. fokussiert auf epidemiologischen Angaben zu Anämie bei CKD-Patienten und CKD in der Gesamtbevölkerung generell durchgeführt. Treffer dieser Suchen wurden in einem ersten Schritt auf den Zeitraum 2015 bis 2020 und bzgl. Bezug zur Epidemiologie in Deutschland eingeschränkt. In einem zweiten Schritt wurden Datenlücken mit den relevantesten Quellen bzgl. Aktualität der Datenbasis und Bezug zur Epidemiologie in Deutschland gefüllt.

Die herangezogenen Gesamtbevölkerungszahlen für Deutschland basieren auf der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes basierend auf dem Zensus 2011 (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021). Die nach Altersjahren stratifizierte Abfrage ergab sowohl für 2018 als auch 2019 einen Anteil an Einwohnern unter 18 Jahren von 16,4 %.

Die Angaben zur Anzahl der in der GKV-versicherten Personen stammen aus den Quellen des Bundesgesundheitsministeriums (Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2020). Zur Bestimmung der erwachsenen GKV-versicherten Personen wurden – falls notwendig – 16,4 % (Anteil der Einwohner Deutschlands 2019 unter 18 Jahren) subtrahiert.

Die Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgten in einer Excel-Tabelle (Astellas Pharma GmbH 2021).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akchurin O.M. & Kaskel F. 2015. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 39(1-3): 84-92.
2. Akizawa T., Okumura H., et al. 2018. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. *Ther Apher Dial* 22(5): 444-456.
3. Amgen GmbH. 2021. Fachinformation Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Februar 2021].
4. Arantes L.H., Jr., Crawford J., et al. 2018. A quick scoping review of efficacy, safety, economic, and health-related quality-of-life outcomes of short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease anemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 129: 79-90.
5. Arbor Research Collaborative For Health. 2012. DOPPS Practice Monitor: 2013 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2012. Zugriff 01.07.2021. <http://www.dopps.org/annualreport/>
6. Astellas Pharma Europe B.V. 2021. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
7. Astellas Pharma GmbH. 2021. Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation. Stand: 01.07.2021.
8. Aumann N., Baumeister S.E., et al. 2015. Regional variation of chronic kidney disease in Germany: results from two population-based surveys. *Kidney & blood pressure research* 40(3): 231-243.
9. Babitt J.L. & Lin H.Y. 2012. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 23(10): 1631-1634.
10. Barratt J., Andric B., et al. 2021. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*.
11. Beck H., Titze S.I., et al. 2015. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PloS one* 10(4): e0122552.
12. Besarab A., Chernyavskaya E., et al. 2016. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 27(4): 1225-1233.

13. Bikbov B., Purcell C.A., et al. 2020. Global, regional, and national burdens of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395(10225): 709-733.
14. Brandenburg V. 2017. Leitlinientherapie bei renaler Anämie. *Dialyse aktuell* 21(05): 242-246.
15. Bundesgesundheitsministerium (BMG). 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. KF20Bund. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). 2021. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021, Mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021. Zugriff 01.07.2021. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-d60-d64.htm#D63>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2017. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet. https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney_factsheet.pdf
18. Charytan C., Manllo-Karim R., et al. 2021. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep*.
19. Coyne D.W., Roger S.D., et al. 2021. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int Rep* 6(3): 624-635.
20. De Nicola L., Conte G., et al. 2007. Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(5): 938-946.
21. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). 2020. Dialysestandard (Überarbeitete, aktualisierte Fassung vom 25.02.2020). in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN).
22. Dmitrieva O., de Lusignan S., et al. 2013. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol* 14: 24.
23. Eckardt K.U., Gillespie I.A., et al. 2015. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int* 88(5): 1117-1125.
24. Elliott S., Pham E., et al. 2008. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol* 36(12): 1573-1584.

25. Eriksson D., Goldsmith D., et al. 2016. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol* 17(1): 97.
26. Evans M., Suttorp M.M., et al. 2016. Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. *Nephrol Dial Transplant* 31(4): 628-635.
27. Fehr T., Ammann P., et al. 2004. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 66(3): 1206-1211.
28. Fishbane S. & Spinowitz B. 2018. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 71(3): 423-435.
29. Fishbane S., El-Shahawy M.A., et al. 2021. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Am Soc Nephrol* 32(3): 737-755.
30. Fraser S.D., Roderick P.J., et al. 2015. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol* 16: 193.
31. Fraser S.D. & Taal M.W. 2016. Multimorbidity in people with chronic kidney disease: implications for outcomes and treatment. *Curr Opin Nephrol Hy* 25(6): 465-472.
32. Gafter-Gvili A., Schechter A., et al. 2019. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 142(1): 44-50.
33. Ganz T. 2003. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102(3): 783-788.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2011. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) - Vom 23. Juni 2011. Zugriff 14.10.2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1746/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_ZD.pdf
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Jahresbericht 2019 des Datenanalysten zur Qualität in der Dialyse nach QSD-RL.
36. Girndt M., Trocchi P., et al. 2016. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 113(6): 85-91.
37. Glasscock R.J. & Rule A.D. 2016. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron* 134(1): 25-29.
38. Glasscock R.J., Warnock D.G., et al. 2017. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 13(2): 104-114.

39. Go A.S., Chertow G.M., et al. 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13): 1296-1305.
40. Gupta N. & Wish J.B. 2017. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 69(6): 815-826.
41. Haas L., Eckart A., et al. 2020. Estimated glomerular filtration rate predicts 30-day mortality in medical emergency departments: Results of a prospective multi-national observational study. *PLOS ONE* 15(4): e0230998.
42. Hexal AG. 2019. Fachinformation Epoetin alfa Hexal® [Stand: September 2019].
43. Hillege H.L., Nitsch D., et al. 2006. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113(5): 671-678.
44. Jaeschke L., Steinbrecher A., et al. 2020. [Assessment of self-reported cardiovascular and metabolic diseases in the German National Cohort (GNC, NAKO Gesundheitsstudie): methods and initial results]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63(4): 439-451.
45. Johnson D.W., Pollock C.A., et al. 2007. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton)* 12(4): 321-330.
46. Kalantar-Zadeh K. & Aronoff G.R. 2009. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 20(3): 479-487.
47. Karaboyas A., Morgenstern H., et al. 2020. Low hemoglobin at hemodialysis initiation: an international study of anemia management and mortality in the early dialysis period. *Clin Kidney J* 13(3): 425-433.
48. Kazory A. & Ross E.A. 2009. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 53(8): 639-647.
49. KDIGO. 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2(4): 279-335.
50. KDIGO. 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3(1): 1-138.
51. Keith D.S., Nichols G.A., et al. 2004. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164(6): 659-663.
52. Kraus D. & Wanner C. 2017. [Epidemiology of Chronic Kidney Disease - Ever More Patients?]. *Epidemiologie chronischer Nierenerkrankungen - werden es immer mehr Patienten?* 142(17): 1276-1281.

53. Kuo K.L., Hung S.C., et al. 2015. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. *Nephrol Dial Transplant* 30(9): 1518-1525.
54. Kuragano T., Matsumura O., et al. 2014. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 86(4): 845-854.
55. Liu M., Li X.C., et al. 2014. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18(19): 2918-2926.
56. Locatelli F., Pisoni R.L., et al. 2004. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19(1): 121-132.
57. Locatelli F., Fishbane S., et al. 2017. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol* 45(3): 187-199.
58. Lopes M.B., Tu C., et al. 2021. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep* 11(1): 1784.
59. Loutradis C., Skodra A., et al. 2016. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 5(4): 358-366.
60. Mohanram A., Zhang Z., et al. 2004. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 66(3): 1131-1138.
61. Muntner P., He J., et al. 2005. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 16(2): 529-538.
62. Nangaku M. & Eckardt K.U. 2006. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 26(4): 261-268.
63. NKF KDOQI. 2002. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.
64. Palmer S.C., Saglimbene V., et al. 2014. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Db Syst Rev*(12): CD010590.
65. Pippias M., Jager K.J., et al. 2016. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 31(5): 831-841.

66. Portoles J., Castela A.M., et al. 2009. Anemia development and cardiovascular risk management in nonanemic stage 3 chronic kidney disease. *Ren Fail* 31(10): 869-875.
67. Provenzano R., Fishbane S., et al. 2021a. Pooled Analysis of Roxadustat for Anemia in Patients With Kidney Failure Incident to Dialysis. *Kidney Int Rep* 6(3): 613-623.
68. Provenzano R., Shutov E., et al. 2021b. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant*.
69. Sato Y., Fujimoto S., et al. 2018. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 22(2): 388-394.
70. Schmidt R.J. 2019. The Current Status of Anemia Management: KDIGO Guidelines. *ASN Kidney News* 11(5).
71. Shahab M.H. & Saifullah Khan S. 2020. Erythropoietin Administration for Anemia Due to Chronic Kidney Disease - Subcutaneous OR Intravenous, What Do We Know So Far? *Cureus* 12(9): e10358.
72. Shutov E., Sulowicz W., et al. 2021. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant*.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2021. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 12411-0005. Zugriff 01.07.2021. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Tabellenaufbau&levelid=1625148623360>
74. Stauffer M.E. & Fan T. 2014. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLOS ONE* 9(1): e84943.
75. Thorp M.L., Johnson E.S., et al. 2009. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 14(2): 240-246.
76. Toft G., Heide-Jorgensen U., et al. 2020. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *J Nephrol* 33(1): 147-156.
77. Tokmakova M.P., Skali H., et al. 2004. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 110(24): 3667-3673.
78. UCB Pharma GmbH. 2020. ferro sanol® duodenal 100 mg Hartkapseln [Stand: August 2020].

79. Vifor Pharma Deutschland GmbH. 2020. Ferinject 50 mg Eisen/ml [Stand: Oktober 2020].
80. Voormolen N., Grootendorst D.C., et al. 2010. Prevalence of anemia and its impact on mortality and hospitalization rate in predialysis patients. *Nephron Clin Pract* 115(2): c133-141.
81. Wanner C. & Ketteler M. 2017. Chronisches Nierenversagen. *Dtsch Med Wochenschr* 142(3): 193-196.
82. Wanner C., Lachin J.M., et al. 2018. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 137(2): 119-129.
83. Weckmann G., Chenot J.F., et al. 2019. Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-048. DEGAM-Leitlinie Nr. 22.
84. Wiklund E., Cooper O., et al. United BioSource Corporation&Astellas Pharma. 2012. Symptoms and impacts associated with anaemia of CKD. ISPOR poster. (Presented at ISPOR 15th Annual European Congress, November 3-7 2012; Berlin, Germany).
85. Wong M.M.Y., Tu C., et al. 2019. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*.
86. World Health Organization. 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
87. Zhang Q.L., Koenig W., et al. 2009. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Prev Med* 48(2): 122-127.
88. Zivot A., Lipton J.M., et al. 2018. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med* 24(1): 11.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 – 3 × wöchentlich	52 – 156 T. ^a	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 × zweiwöchentlich – 3 × wöchentlich ^b	26 – 156 T. ^a	1
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 × monatlich – 1 × wöchentlich	12 – 52 T. ^a	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die angegebene Anzahl an Behandlungen ist dargestellt unter der Annahme von 52 Wo. pro Jahr.</p> <p>b: Angabe für erwachsene HD-Patienten und noch NDD-Erwachsene mit Niereninsuffizienz. Erwachsene PD-Patienten erhalten Epoetin alfa HEXAL® 2 × wöchentlich. Für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten wird von einer Gabe 3 × wöchentlich ausgegangen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-10 wurden den jeweiligen FI sowie dem aktuellen Therapiehinweis des G-BA zu ESA entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Grundsätzliche Annahmen

Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist, bleiben initiale Induktionsschemata und die Korrekturphase für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Dies folgt der aktuellen Beschlusspraxis des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020) (G-BA 2017). Für die Kostenberechnungen wird deshalb für alle Arzneimittel ausschließlich die Erhaltungsphase betrachtet (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel

Roxadustat (Evrenzo™) wird gemäß FI kontinuierlich ein- bis dreimal wöchentlich oral als tägliche Einmalgabe gegeben. Die Tablettengabe erfolgt an nicht aufeinanderfolgenden Tagen. Daraus ergeben sich aus 52 Behandlungswochen, wodurch 52 bis zu 156 Behandlungstage pro Jahr resultieren (Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

ESA unterliegen in Deutschland einem Festbetrag. Aus Gründen der Übersicht wird daher zum einen das Arzneimittel mit der niedrigsten möglichen Dosierung Epoetin alfa sowie das Arzneimittel mit der höchstmöglichen verfügbaren Dosierung, Darbepoetin alfa herangezogen, um die Gesamtspanne der Jahrestherapiekosten der zVT adäquat abzubilden.

Epoetin alfa

Hämodialyse-(HD)-Patienten sollten Epoetin alfa als iv-Injektion erhalten, falls ein iv-Zugang vorliegt. Bei Patienten, die keinen intravenösen Zugang besitzen, sollte Epoetin alfa subkutan angewendet werden. Die Gabe von Epoetin alfa erfolgt einmal zweiwöchentlich bis hin zu dreimal wöchentlich. Dies ergibt 26 bis 156 Behandlungstage pro Jahr (Hexal AG 2019).

Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa wird sc oder iv als Injektion einmal monatlich bis hin zu einmal wöchentlich kontinuierlich angewendet. Dies ergibt 12 bis 52 Behandlungstage pro Jahr (Amgen GmbH 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 bis 3 × wöchentlich	52 – 156
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 × zweiwöchentlich – 3 × wöchentlich ^a	26 – 156 ^a

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Kontinuierlich 1 × monatlich – 1 × wöchentlich	12 – 52
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Dies gilt unter Berücksichtigung der maximal verträglichen Dosierung von 80.000 IE pro Wo. (siehe FI Epoetin alfa HEXAL® (Hexal AG 2019)).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	52 - 156	20 – 400 mg	1.040 – 62.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	26 - 156	1.000 – 80.000 IE	26.000 – 4.160.000 IE ^a
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	52	10 – 50 µg	120 – 26.000 µg
a: Dies gilt unter Berücksichtigung der maximal verträglichen Dosierung von 80.000 IE pro Wo. (siehe FI Epoetin alfa HEXAL® (Hexal AG 2019)). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlenen Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie dem aktuellen Therapiehinweis des G-BA zu ESA entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Gabe von Roxadustat erfolgt ein- bis dreimal wöchentlich oral. Da es sich um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt, wird die Erhaltungsphase zur Ableitung der möglichen Dosierungen zu Grunde gelegt. Als empfohlene individuelle Dosierung in der Erhaltungsphase wird in der FI eine Spanne von 20 mg bis 400 mg dreimal pro Wo. angegeben. Die Dosierung sollte dabei im Therapieverlauf patientenindividuell angepasst werden, um einen Hb-Wert von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Dabei kann die Dosierung bis auf 20 mg einmal pro Wo. reduziert werden, eine maximale Dosierung von 400 mg dreimal pro Wo. darf in keinem Fall überschritten werden. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage pro Jahr bei einer einmal wöchentlichen Anwendung, bei einer dreimal wöchentlichen Anwendung 156 Behandlungstage.

Der Jahresverbrauch errechnet sich somit wie folgt:

$$20 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

$$400 \text{ mg} \times 156 \text{ Behandlungstage} = 62.400 \text{ mg}$$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Epoetin alfa

Die Gabe von Epoetin alfa kann einmal zweiwöchentlich bis hin zu dreimal wöchentlich erfolgen. Daraus ergeben sich 26 bis 156 Behandlungstage pro Jahr. Da es sich um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt wird die Erhaltungsphase zur Ableitung der möglichen Dosierungen zu Grunde gelegt. Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis liegt zwischen 75 IE/kg KG und 300 IE/kg KG. Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hb-Werte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten. Daraus ergibt sich, dass eine patientenindividuelle Dosierung erforderlich ist und somit für die Berechnung in diesem Nutzendossier die minimal und maximal möglichen patientenindividuellen Dosierungen relevant sind. Während bei NDD-Patienten eine Maximaldosierung von 20.000 IE pro Wo. angegeben wird, gibt es für DD-Patienten keine Angabe zur maximalen Dosierung. Indikationsübergreifend wurde für Epoetin alfa eine maximal verträgliche Dosierung von 80.000 IE pro Wo. festgelegt. Zur minimal möglichen patientenindividuellen Dosierung finden sich keine Angaben. Es kann auf Basis der im deutschen Versorgungskontext verfügbaren Dosierungen angenommen, dass die kleinstverfügbare Dosis von 1.000 IE die minimale Dosierung darstellt.

Resultierend aus den verfügbaren Informationen ergibt sich somit folgender Jahresverbrauch:

$$1.000 \text{ IE} \times 26 \text{ Behandlungstage} = 26.000 \text{ IE}$$

$$80.000 \text{ IE} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 4.160.000 \text{ IE}$$

Darbepoetin alfa

Da es sich um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt wird die Erhaltungsphase zur Ableitung der möglichen Dosierungen zu Grunde gelegt. In der Erhaltungsphase kann Darbepoetin alfa einmal pro Wo. oder einmal alle zwei Wo. angewendet werden. Daraus ergeben sich zwölf bis 52 Behandlungstage pro Jahr. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Darbepoetin alfa -Dosierung alle zwei Wo. umgestellt werden, sollten zu Beginn eine Dosis erhalten, welche der doppelten Dosis der bisher angewendeten wöchentlichen Dosis entspricht. Wenn die angestrebte Hb-Konzentration mit der Anwendung alle zwei Wo. erreicht worden ist, kann Darbepoetin alfa bei NDD-Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der bisherigen zweiwöchentlichen Gabe entsprechen. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Die maximale Menge von Darbepoetin alfa, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden. Es kann auf Basis der im deutschen Versorgungskontext verfügbaren Dosierungen angenommen, dass die kleinstverfügbare Dosis von 10 µg die minimale Dosierung darstellt und die höchstverfügbare Dosis von 500 µg die maximale Dosierung darstellt.

Resultierend aus den verfügbaren Informationen ergibt sich somit folgender Jahresverbrauch:

$$10 \mu\text{g} \times 12 \text{ Behandlungstage} = 120 \mu\text{g}$$

$$500 \mu\text{g} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 26.000 \mu\text{g}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Roxadustat (Evrenzo™)	Evrenzo™ 20 mg 12 × 1 Filmtablette PZN 16787410 132,41 €	124,34 € [1,77 ^a , 6,30 € ^b]
	Evrenzo™ 50 mg 12 × 1 Filmtablette PZN 16787427 314,48 €	295,91 € [1,77 ^a , 16,80 ^b]
	Evrenzo™ 70 mg 12 × 1 Filmtablette PZN 16787433 435,85 €	410,56 € [1,77 ^a , 23,52 ^b]
	Evrenzo™ 100 mg 12 × 1 Filmtablette PZN 16787456 617,91 €	582,54 € [1,77 ^a , 33,60 ^b]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Evrenzo™ 150 mg 12 × 1 Filmtablette PZN 16787462 921,35 €	869,18 € [1,77 ^a , 50,40 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Epoetin alfa HEXAL® 1.000 IE/0,5 ml 6 Packungen PZN 03435046 FB: 54,63 €	52,86 [1,77 ^a]
	Epoetin alfa HEXAL® 40.000 IE/1,0 ml 6 Packungen PZN 0579017 FB: 1.976,73 €	1.974,96 [1,77 ^a]
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Aranesp® 10 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze 4 Packungen PZN 01528223 FB 95,49 €	93,72 [1,77 ^a]
	Aranesp® 50 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit automatischem Nadelschutz 1 Packung PZN 05380131 FB 1.143,11 €	1.141,34 [1,77 ^a]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Rabatt nach § 130a SGB V. Stand: 01.07.2021. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2021, Lauer-Fischer 2021)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten in Tabelle 3-13 wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2021) entnommen (Astellas Pharma GmbH 2021, Lauer-Fischer 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Kosten für Roxadustat errechnen sich aus dem jeweiligen Apothekenabgabepreis für die verfügbaren Packungsgrößen abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß des Apothekenrabattes § 130 Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

20 mg Filmtabletten

132,41 € - 1,77€ - 6,30 € = 124,34 €

50 mg Filmtabletten

314,48 € - 1,77€ - 16,80 € = 295,91 €

70 mg Filmtabletten

435,85 € - 1,77€ - 23,52 € = 410,56 €

100 mg Filmtabletten

617,91 € - 1,77€ - 33,60 € = 582,54 €

150 mg Filmtabletten

921,35 € - 1,77€ - 50,40 € = 869,18 €

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Epoetin alfa und Darbepoetin alfa sind einer Festbetragsgruppe zugeordnet. Entsprechend erfolgt die Kostenberechnung auf Grundlage der Festbeträge unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1, SGB V. Die Festbeträge der aufgeführten zVT wurden der Lauer-Steuer entnommen (Stand: 01.07.2021). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich wie folgt:

Epoetin alfa

Fertigspritze 1.000 I:E.

54,63 € - 1,77 € = 52,86 €

Fertigspritze 40.000 I:E

1.976,73 € - 1,77 € = 1.974,96 €

Darbepoetin alfa

Fertigspritze 10 µg

95,49 € - 1,77 € = 93,72 €

Fertigspritze 50 µg

1.143,11 € - 1,77 € = 1.141,34 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben der Tabelle 3-14 stammen aus den jeweiligen FI (Hexal AG 2019, Amgen GmbH 2021, Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Roxadustat fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für ESA fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Roxadustat fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und damit verbundenen Kosten an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für Roxadustat fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und damit verbundenen Kosten an.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Roxadustat (Evrenzo™)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	538,81 – 30.171,70	Keine	Keine	538,81 – 30.171,70
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Epoetin alfa (Epoetin alfa HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	229,06 – 34.232,64	Keine	Keine	229,06 – 34.232,64
Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD	281,16 – 59.349,68	Keine	Keine	281,16 – 59.349,68
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Roxadustat fallen gemäß FI keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Die Jahrestherapiekosten berechnen sich entsprechend ausschließlich auf den Arzneimittelkosten (Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

Untere Spanne (70 mg)

Arzneimittelkosten = 4,3 Packungen à 20 mg pro Jahr × 124,34 € = **538,81 €**

Obere Spanne (400 mg)

Arzneimittelkosten = 13 Packungen à 100 mg pro Jahr × 582,54 € + 26 Packungen à 150 mg pro Jahr × 869,18 € = **30.171,70 €**

Für Roxadustat ergibt sich eine Spanne von **538,81 € bis 30.171,70 €** für die Jahrestherapiekosten.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen zur Anwendung der zVT ergeben sich Spannen für die Jahrestherapiekosten von Epoetin alfa und Darbepoetin alfa.

Epoetin alfa

Untere Spanne

Arzneimittelkosten = 4,3 Packungen à 1.000 IE pro Jahr × 52,86 € = **229,06 €**

Obere Spanne

Arzneimittelkosten = 17,3 Packungen à 40.000 IE pro Jahr × 1.974,96 € = **34.232,64 €**

Für die Anwendung von Epoetin alfa ergibt sich für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von **229,06 € bis 34.232,64 €**.

Darbepoetin alfa

Untere Spanne

Arzneimittelkosten = 3 Packungen à 10 µg pro Jahr × 93,72 € = **281,16 €**

Obere Spanne

Arzneimittelkosten = 52 Packungen à 500 µg pro Jahr × 1.141,34 € = **59.349,68 €**

Für die Anwendung von Darbepoetin alfa ergibt sich für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von **281,16 € bis 59.349,68 €**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 26. Juni 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-057) hat der G-BA eine Therapie mit ESA als zVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b). ESA entsprechen dem derzeitigen Versorgungsstandard zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD. Nur für wenige Patienten ist eine Erythrozytentransfusion zur Behandlung der renalen Anämie empfohlen.

Im Vergleich zu Roxadustat zeigte sich, dass Patienten, die ESA erhielten, einen höheren Eisenverbrauch aufweisen und häufiger eine Eisensubstitution erhielten. Diese kann oral oder auch als intravenöse Gabe erfolgen. Für Patienten unter Roxadustat ergeben sich voraussichtlich entsprechend geringere Kosten gegenüber Patienten, die mit einem ESA behandelt werden, da eine Eisensubstitution seltener nötig ist (Provenzano et al. 2021).

Aufgrund der fortgeschrittenen Nierenschädigung und damit verbundenem Auftreten einer renalen Anämie werden DD-Patienten häufiger mit ESA behandelt als NDD-Patienten. DD-Patienten weisen oftmals erhöhte C-reaktives Protein (CRP)-Werte auf. Patienten mit erhöhten CRP-Werten sprechen auf eine ESA-Therapie jedoch nicht ausreichend an, so dass dieses Patientenkollektiv einer wirksamen Therapiealternative bedarf (Karaboyas et al. 2020).

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Gemäß FI ist Roxadustat kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. Stillende oder schwangere Frauen dürfen Roxadustat nicht anwenden (Astellas Pharma Europe B.V. 2021). Es ist nicht zu erwarten, dass die genannten Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

Derzeit liegen noch keine Daten zu Therapieabbrüchen aus dem Versorgungsalltag vor. In den durchgeführten Studien brachen nur wenige Patienten die Therapie mit Roxadustat ab. Es traten keine der Abbruchgründe gehäuft unter Roxadustat auf. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Roxadustat ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten die Therapie langfristig fortführen wird.

Versorgungskontext

Die Anwendung von Roxadustat kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. NDD-Patienten können ausschließlich im ambulanten Bereich mit Roxadustat versorgt werden. DD-Patienten erhalten Roxadustat ebenfalls zum größten Teil ambulant. Lediglich schwerkranke Patienten, die stationär aufgenommen werden müssen, werden im stationären Bereich abgerechnet.

Patientenpräferenzen

Die renale Anämie bei Patienten mit CKD wird derzeit mit ESA therapiert, die entweder subkutan oder intravenös verabreicht werden. Die Einnahme von Roxadustat als Filmtablette kann vom Patienten selbst durchgeführt werden und belastet den Patienten in geringerem Ausmaß als die regelmäßige subkutane oder intravenöse Injektion. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass Patienten die Gabe von Roxadustat aufgrund der einfachen Verabreichung als Filmtablette präferieren.

Darüber hinaus kann Roxadustat bei Zimmertemperatur gelagert werden und bedarf keiner besonderen Lagerbedingungen (Astellas Pharma Europe B.V. 2021). ESA hingegen müssen im Kühlschrank bei zwei bis acht Grad Celsius gelagert werden. Zudem sollten die Fertigspritzen in einem Umkarton aufbewahrt werden, um sie vor Licht zu schützen.

Weitere Neuzulassungen

Nach Zulassung von Roxadustat sind weitere Zulassungen in der Substanzklasse der HIF-PHI zu erwarten. Derzeit wird zuerst die Zulassung von Vadadustat, zu einem späteren Zeitpunkt dann auch die Zulassung von Daprodustat erwartet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Vergleich zu den im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten werden für Roxadustat geringere Kosten erwartet. Eine Quantifizierung ist derzeit nicht möglich, da eine Abschätzung zu den Marktanteilen von Roxadustat gegenüber den bereits verfügbaren ESA und weiterer Neuzulassungen derzeit nicht möglich ist.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und dem Behandlungsmodus wurden den entsprechenden FI sowie dem vorliegenden Therapiehinweis des G-BA für ESA entnommen.

Jahrestherapiekosten für die zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2021) entnommen.

Angaben zu Versorgungsanteilen wurden auf Grundlage einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche (Stand: 01.07.2021) gemacht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen GmbH. 2021. Fachinformation Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Februar 2021].
2. Astellas Pharma Europe B.V. 2021. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
3. Astellas Pharma GmbH. 2021. Berechnung der Jahrestherapiekosten. [Stand: 02.07.2021].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2011. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) - Vom 23. Juni 2011. Zugriff 14.10.2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1746/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_ZD.pdf
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-057. Roxadustat (Gespräch vom 26. Juni 2017).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast (neues Anwendungsgebiet: Behçet-Syndrom).
8. Hexal AG. 2019. Fachinformation Epoetin alfa Hexal® [Stand: September 2019].
9. Karaboyas A., Morgenstern H., et al. 2020. Inflammation and Erythropoiesis-Stimulating Agent Response in Hemodialysis Patients: A Self-matched Longitudinal Study of Anemia Management in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Medicine* 2(3): 286-296.
10. Lauer-Fischer. 2021. LAUER-Steuer [Stand: 01.07.2021].

11. Provenzano R., Fishbane S., et al. 2021. Pooled Analysis of Roxadustat for Anemia in Patients With Kidney Failure Incident to Dialysis. *Kidney Int Rep* 6(3): 613-623.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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.

Dosierung

Die angemessene Dosis von Roxadustat muss dreimal pro Wo. 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.

Anfangsdosierung bei Therapiebeginn

Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.

Patienten, die aktuell nicht mit einem ESA behandelt 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.

Patienten, die von einem ESA umgestellt werden

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 Wo. vor der Umstellung. Die erste Dosis Roxadustat sollte anstelle der nächsten geplanten Dosis des aktuell verabreichten ESA gegeben werden.

Tabelle 3-18: Anfangsdosierung von Roxadustat bei Patienten, die von einem ESA umgestellt werden. Die angegebene Roxadustat-Dosis ist dreimal pro Wo. einzunehmen.

Roxadustat-Dosierung (TIW)	Durchschnittliche Dosis der ESA-Vorbehandlung		
	Epoetin (IE/Wo.)	Darbepoetin alfa (µg/Wo.)	Epoetin beta pegol (µg/4 Wo.)
70 mg	< 5.000	< 25	< 80
100 mg	5.000 – 8.000	25 – < 40	80 – 120
150 mg	> 8.000 – 16.000	40 – 80	> 120 – 200
200 mg	> 16.000	> 80	> 200

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)

Dosisanpassung und Hb-Überwachung

Die individuelle Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 mg und 400 mg dreimal pro Wo. (siehe Abschnitt *Empfohlene Höchstdosis*). 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 aus Tabelle 3-19 unter Berücksichtigung des aktuellen Hb-Werts und dessen Veränderungsrate im Verlauf der zurückliegenden vier Wo. zu befolgen.

Die Schritte bei der Dosiserhöhung oder -verringering 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).

Tabelle 3-19: Spezifische Vorgaben zu Dosisanpassungen abhängig vom Hb-Wert gemäß Roxadustat-FI

Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. (g/dl) ^a	Aktueller Hb-Wert (g/dl)			
	< 10,5	10,5 – 11,9	12,0 – 12,9	≥ 13,0
> +1,0	Keine Änderung	↓	↓	Einnahme unterbrechen, Hb-Wert überwachen und Einnahme mit einer um 2 Schritte verringerten Dosis fortsetzen, wenn der Hb bei unter 12,0 g/dl liegt.
-1,0 – 1,0	↑	Keine Änderung	↓	
< -1,0	↑	↑	Keine Änderung	

↑: Erhöhung um eine Dosisstufe. ↓: Reduktion um eine Dosisstufe.
 Die Roxadustat-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.
 a: Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wo. = (aktueller Hb-Wert) – (Hb-Wert von vor 4 Wo.).
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a)

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 Zerbrechen der Filmtablette verringern, sondern die Einnahmehäufigkeit auf zweimal pro Wo. senken. Wenn eine weitere Dosisenkung erforderlich ist, kann die Einnahmehäufigkeit weiter auf einmal pro Wo. gesenkt werden.

Erhaltungsdosierung

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 (siehe Tabelle 3-19).

Patienten, bei denen während der Roxadustat-Behandlung eine Dialyse begonnen wird

Für Patienten mit CKD, bei denen eine Dialyse begonnen wird, während sie mit Roxadustat behandelt werden, ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich. Die normalen Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Tabelle 3-19).

Gleichzeitige Anwendung von Roxadustat mit Induktoren oder Inhibitoren

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 die Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Tabelle 3-19).

Empfohlene Höchstdosis

Bei Patienten, die keine Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg Körpergewicht (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

Ausgelassene Dosis

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.

*Spezielle Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Roxadustat an Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung. Bei Einleitung der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) ist die Anfangsdosis um die Hälfte oder auf die Dosisstufe, die der Hälfte der Anfangsdosis am nächsten kommt, zu verringern. Evrenzo wird für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) nicht empfohlen, weil die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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 Filmtabletten 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***Kardiovaskuläres Risiko und Mortalitätsrisiko***

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.

Thrombotische vaskuläre Ereignisse

Das berichtete Risiko für thrombotische vaskuläre Ereignisse (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.

Krampfanfälle

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.

Schwerwiegende Infektionen

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.

Sepsis

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.

Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Roxadustat sollte nach den kausalen Ursachen gesucht werden. Ein eventueller Nährstoffmangel sollte korrigiert werden. Auch interkurrente Infektionen, okkulter 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.

Leberfunktionsstörung

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)

Schwangerschaft und Verhütung

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

Missbrauch kann zur übermäßigen Zunahme des Hämatokrits führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen im Herz-Kreislauf-System einhergehen.

Sonstige Bestandteile

Evrenzo enthält Lactose. 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.

Wechselwirkungen**Wirkung anderer Arzneimittel auf Roxadustat***Phosphatbinder und andere Produkte, die mehrwertige Kationen enthalten*

Die gleichzeitige Anwendung von Roxadustat und den Phosphatbindern Sevelamercarbonat oder Calciumacetat bei gesunden Probanden senkte die Fläche unter der Kurve (AUC) von Roxadustat um 67 % bzw. 46 % und die C_{max} um 66 % bzw. 52 %. Roxadustat kann mit mehrwertigen Kationen wie solchen in Phosphatbindern oder in anderen Produkten, die Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium enthalten, ein Chelat bilden. Die Anwendung von Phosphatbindern in einem zeitlichen Abstand (mindestens eine Stunde) hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Roxadustat-Exposition bei Patienten mit CKD. Roxadustat sollte im Abstand von mindestens eine 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.

Modifikatoren der Aktivität von CYP2C8 oder UGT1A9

Roxadustat ist ein Substrat von CYP2C8 und UGT1A9. Die gleichzeitige Anwendung von Roxadustat und Gemfibrozil (CYP2C8- und OATP1B1-Inhibitor) oder Probenecid (UGT- und OAT1/OAT3-Inhibitor) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Roxadustat um das 2,3-fache und die C_{max} um das 1,4-fache. 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 (siehe Tabelle 3-19).

Wirkungen von Roxadustat auf andere Arzneimittel

OATP1B1- oder BCRP-Substrate

Roxadustat ist ein Inhibitor von BCRP und OATP1B1. Diese Transporter spielen eine wichtige Rolle bei der intestinalen und hepatischen Aufnahme und dem Efflux von Statinen. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Simvastatin bei gesunden Probanden erhöhte die AUC und die C_{\max} von Simvastatin um das 1,8-fache bzw. 1,9-fache und die AUC und die C_{\max} von Simvastatinsäure (der aktive Metabolit von Simvastatin) um das 1,9-fache bzw. 2,8-fache. Die Konzentrationen von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhten sich auch, wenn Simvastatin zwei Stunden vor oder vier oder zehn Stunden nach Roxadustat verabreicht wurde. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Rosuvastatin erhöhte die AUC und die C_{\max} von Rosuvastatin um das 2,9-fache bzw. 4,5-fache. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Atorvastatin erhöhte die AUC und die C_{\max} von Atorvastatin um das 2,0-fache bzw. 1,3-fache.

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.

Roxadustat and ESA

Die Kombination von Roxadustat und ESA wird nicht empfohlen, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht wurde.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter und Verhütung

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Roxadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Roxadustat/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten von Tieren zeigten, dass Roxadustat in die Milch übergeht. Evrenzo ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen von Roxadustat auf die männliche und weibliche Fertilität festgestellt. Es wurden jedoch Veränderungen an den Geschlechtsorganen männlicher Ratten beobachtet. Die möglichen Wirkungen von Roxadustat auf die männliche Fertilität beim Menschen sind derzeit nicht bekannt. Bei maternal toxischen Dosen wurde ein erhöhter Embryonenverlust beobachtet. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Wo. nach der letzten Dosis Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

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 suprathérapeutische 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Evrenzo ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) im Rahmen des EPAR erstellt (European Medicines Agency (EMA) 2021).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem EU Risikomanagementplan (RMP) entnommen (Astellas Pharma Inc. et al. 2021):

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-20: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Thrombotische vaskuläre Ereignisse	<p>Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen (SmPC Abschnitt 4.4), und • Nebenwirkungen (SmPC Abschnitt 4.8). <p>Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Kontrolle des Hämoglobinspiegels, die sofortige Bewertung von Patienten mit Anzeichen und Symptomen thrombotischer vaskulärer Ereignisse und die Behandlung gemäß der Standardtherapie sind im Abschnitt besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (SmPC, Abschnitt 4.4) enthalten.
Krampfanfälle	<p>Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen (SmPC Abschnitt 4.4), und • Nebenwirkungen (SmPC Abschnitt 4.8). • Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (SmPC Abschnitt 4.7) <p>Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, das Arzneimittel bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte, Epilepsie oder Erkrankungen, die mit einer Prädisposition für Krampfanfälle einhergehen, wie z. B. Infektionen des zentralen Nervensystems, mit Vorsicht anzuwenden, ist im Abschnitt "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen" (SmPC, Abschnitt 4.4) enthalten.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Sepsis	Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen (SmPC Abschnitt 4.4), und • Nebenwirkungen (SmPC Abschnitt 4.8). Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, unverzüglich auf Anzeichen und Symptome einer Sepsis zu achten und entsprechend der Standardtherapie zu behandeln, ist im Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (SmPC, Abschnitt 4.4) enthalten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma Inc. et al. 2021)	

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Die oben beschriebenen routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung reichen aus, um die Sicherheitsbedenken in Bezug auf das Arzneimittel auszuräumen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen FI (Astellas Pharma Europe B.V. 2021a), der Produktinformation (Astellas Pharma Europe B.V. 2021b), dem Bewertungsbericht des CHMP (European Medicines Agency (EMA) 2021) sowie dem EU RMP (Astellas Pharma Inc. et al. 2021) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. 2021a. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
2. Astellas Pharma Europe B.V. 2021b. Produktinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
3. Astellas Pharma Inc., Astellas Pharma Global Development I., et al. 2021. EU RISK MANAGEMENT PLAN - Roxadustat (EVRENZO™) Version 4.0, May-2021.
4. European Medicines Agency (EMA). 2021. CHMP Assessment report - Evrenzo. EMA/1/21/1574.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung von Eisenspeichern ^a	Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden	Ja
<p>a: Die beschriebene ärztliche Leistung fällt sowohl bei der Anwendung von Roxadustat als auch der zVT an und wird folglich im Abschnitt 3.3.4 nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2021)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: August 2021.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Die in Tabelle 3-21 genannten ärztlichen Leistungen werden in der aktuellen EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2021 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Astellas Pharma Europe B.V. 2021. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021.