

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>)*

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-13: Dosistitration von Vafseo .....	29
Tabelle 1-14: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen .....	34
Tabelle 1-15: Nebenwirkungen .....	36

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area under the curve</i>
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYPs	Cytochrom-P450-Enzyme
DD	Dialysepflichtig ( <i>dialysis-dependent</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation ( <i>german modification</i> )
Hb	Hämoglobin
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
KI	Konfidenzintervall
NA	Nicht auswertbar
NDD	Nicht-dialysepflichtig ( <i>non-dialysis-dependent</i> )
OAT	Organo-Anion-Transporter
PJ	Patientenjahre
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Relatives Risiko

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	Systemorganklassen ( <i>System Organ Class</i> )
SUE	Schwerwiegende UE
TVT	Tiefe Venenthrombosen
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Grenze der Norm ( <i>upper limit of normal</i> )
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Kuhloweg 37 58638 Iserlohn

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Kuhloweg 37 58638 Iserlohn



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Vadadustat
<b>Handelsname:</b>	Vafseo®
<b>ATC-Code:</b>	B03XA08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43454
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18779610 18779633 18779656 18779679 18779685 <sup>1</sup> 18779716 <sup>1</sup>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	N18.5† + D63.8* N18.9† + D63.8*
<b>Alpha-ID</b>	I116290 I92862
<p>1) Wirkstärke 450 mg zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers nicht im Handel. ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.	24.04.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	<u>Darbepoetin alfa</u> oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

In der hier vorliegenden Indikation stellen die sogenannten ESA (Erythropoese-stimulierenden Agenzien) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vadadustat dar. Dabei umfassen ESA die Wirkstoffe Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta sowie Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

Die genannte zVT wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer: 2018-B-239) festgelegt. MEDICE stimmt mit der Benennung der ESA als geeignete zVT für Vadadustat überein.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Die Zulassung in der Indikation wurde am 24. April 2023 durch die Europäische Kommission erteilt. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zVT-Option „Darbepoetin alfa“ (kurz: Darbepoetin) dargestellt. Als Evidenzgrundlage dienen die beiden randomisierten, offenen, sponsorverblindeten, aktiv-kontrollierten, globalen, multizentrischen Phase-III-Studien CI-0016 und CI-0017, welche auch als INNO<sub>2</sub>VATE-Studien bezeichnet werden, sowie deren meta-analytische Zusammenfassung.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat werden im Folgenden anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse der in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle 1-7 sind die in den beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 erfassten patientenrelevanten Endpunkte sowie die meta-analytische Zusammenfassung dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>					
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	HR [95%-KI]: 0,78 [0,39; 1,56] p-Wert: 0,5115	HR [95%-KI]: 0,96 [0,82; 1,14] p-Wert: 0,5811	HR [95%-KI]: 0,95 [0,81; 1,12] p-Wert: 0,5482	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	HR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,67] p-Wert: 0,9527	HR [95%-KI]: 0,96 [0,76; 1,20] p-Wert: 0,6281	HR [95%-KI]: 0,96 [0,77; 1,20] p-Wert: 0,7525	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Morbidität</b>					
Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben	RR [95%-KI]: 0,98 [0,92; 1,05] p-Wert: 0,6422	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,03] p-Wert: 0,9331	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02] p-Wert: 0,9243	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>					
UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,89; 1,06] p-Wert: 0,5511	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2773	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2297	Zusatznutzen nicht belegt	-
Schwere UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,73; 1,29] p-Wert: 0,8207	RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02] p-Wert: 0,1244	RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,02] p-Wert: 0,1235	Zusatznutzen nicht belegt	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
SUE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,87 [0,71; 1,05] p-Wert: 0,1507	RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0287</b>	RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0127</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	RR [95%-KI]: 2,60 [0,50; 13,60] p-Wert: 0,2422	RR [95%-KI]: 4,50 [2,79; 7,26] p-Wert: < <b>0,0001</b>	RR [95%-KI]: 4,31 [2,72; 6,83] p-Wert: < <b>0,0001</b>	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse<sup>1</sup></b>					
Überempfindlichkeit	RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,29] p-Wert: 0,1747	RR [95%-KI]: 0,94 [0,75; 1,17] p-Wert: 0,5768	RR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12] p-Wert: 0,3695	Zusatznutzen nicht belegt	-
Hyperkaliämie	RR [95%-KI]: 0,80 [0,33; 1,92] p-Wert: 0,6127	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98] p-Wert: <b>0,0288</b>	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97] p-Wert: <b>0,0252</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Verschlechterung der Hypertonie	RR [95%-KI]: 1,21 [0,82; 1,79] p-Wert: 0,3478	RR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,93] p-Wert: <b>0,0027</b>	RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96] p-Wert: <b>0,0132</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Lebertoxizität	RR [95%-KI]: 0,76 [0,33; 1,76] p-Wert: 0,5279	RR [95%-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert: 0,7842	RR [95%-KI]: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6625	Zusatznutzen nicht belegt	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Pulmonale Hypertonie	RR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,65] p-Wert: 0,4635	RR [95%-KI]: 0,90 [0,62; 1,31] p-Wert: 0,5842	RR [95%-KI]: 0,89 [0,61; 1,29] p-Wert: 0,5282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Herzklappenerkrankung	RR [95%-KI]: 0,40 [0,08; 2,02] p-Wert: 0,2505	RR [95%-KI]: 0,88 [0,59; 1,30] p-Wert: 0,5170	RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,23] p-Wert: 0,3730	Zusatznutzen nicht belegt	-
Erkrankung der Nebenniere	Es traten keine UE von besonderem Interesse zu „Erkrankung der Nebenniere“ ein.	RR [95%-KI]: 0,99 [0,14; 7,13] p-Wert: 0,9910	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Malignität	RR [95%-KI]: 0,39 [0,07; 2,12] p-Wert: 0,2566	RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,08] p-Wert: 0,1181	RR [95%-KI]: 0,72 [0,50; 1,04] p-Wert: 0,0788	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kongestives Herzversagen	RR [95%-KI]: 1,21 [0,55; 2,69] p-Wert: 0,6370	RR [95%-KI]: 0,85 [0,71; 1,03] p-Wert: 0,1044	RR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1425	Zusatznutzen nicht belegt	-
Netzhautbezogene UE	RR [95%-KI]: 0,78 [0,18; 3,38] p-Wert: 0,7426	RR [95%-KI]: 1,04 [0,63; 1,73] p-Wert: 0,8694	RR [95%-KI]: 1,01 [0,63; 1,63] p-Wert: 0,9614	Zusatznutzen nicht belegt	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<i>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i>					
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95%-KI]: 0,97 [0,54; 1,76]  p-Wert: 0,9950	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]  p-Wert: 0,4748	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11]  p-Wert: 0,6039	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,36 [0,67; 2,77]  p-Wert: 0,5210	HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13]  p-Wert: 0,3875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,80; 1,15]  p-Wert: 0,6646	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,93]  p-Wert: 0,5872	HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,08]  p-Wert: 0,3008	HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,09]  p-Wert: 0,4943	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,96 [0,60; 1,53]  p-Wert: 0,8564	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,14]  p-Wert: 0,7992	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,13]  p-Wert: 0,9950	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 1,04 [0,62; 1,74]  p-Wert: 0,8875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,10]  p-Wert: 0,3720	HR [95%-KI]: 0,96 [0,84; 1,10]  p-Wert: 0,5546	Zusatznutzen nicht belegt	-



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> <b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer</b>			<b>Zusatznutzen</b>	
	<b>CI-0016</b>	<b>CI-0017</b>	<b>Meta-Analyse</b>	<b>Ausmaß</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,49]  p-Wert: 0,6625	HR [95%-KI]: 1,03 [0,90; 1,17]  p-Wert: 0,9028	HR [95%-KI]: 1,02 [0,90; 1,16]  p-Wert: 0,7603	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 0,88 [0,49; 1,57]  p-Wert: 0,6638	HR [95%-KI]: 0,97 [0,83; 1,12]  p-Wert: 0,4855	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11]  p-Wert: 0,5789	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	HR [95%-KI]: 1,54 [0,34; 6,88]  p-Wert: 0,3966	HR [95%-KI]: 0,94 [0,69; 1,28]  p-Wert: 0,5640	HR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,30]  p-Wert: 0,8008	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,68 [0,31; 9,22]  p-Wert: 0,6385	HR [95%-KI]: 0,72 [0,44; 1,18]  p-Wert: 0,1561	HR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,23]  p-Wert: 0,2753	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,78 [0,73; 4,37]  p-Wert: 0,2468	HR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27]  p-Wert: 0,5173	HR [95%-KI]: 1,00 [0,74; 1,34]  p-Wert: 0,9765	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses	HR [95%-KI]: 0,60 [0,23; 1,53]  p-Wert: 0,2364	HR [95%-KI]: 1,25 [1,00; 1,58]  p-Wert: 0,0792	HR [95%-KI]: 1,20 [0,96; 1,50]  p-Wert: 0,1052	Zusatznutzen nicht belegt	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose	Es traten keine arteriellen Thrombosen auf.	HR [95%-KI]: 1,96 [0,54; 7,17]  p-Wert: 0,3563	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,1001	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78]  p-Wert: 0,7400	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] <sup>2</sup>  p-Wert: 0,7448	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Lungenembolie	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,3253	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10]  p-Wert: 0,4151	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10] <sup>2</sup>  p-Wert: 0,4863	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose	HR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,30]  p-Wert: 0,7353	HR [95%-KI]: 1,30 [1,01; 1,67]  p-Wert: 0,0517	HR [95%-KI]: 1,27 [0,99; 1,62]  p-Wert: 0,0559	Zusatznutzen nicht belegt	-
1) Unabhängig vom Schweregrad. 2) Gewichtung der Studie CI-0017 zu 100 %. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

### Mortalität

In der Nutzendimension Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

### Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurde der patientenrelevante Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ untersucht. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im oben genannten Endpunkt.

Den primären Endpunkt und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt stellten in beiden Studien die „Änderung des mittleren Hämoglobin-(Hb-)Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ bzw. „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ dar. Diese reflektieren die Hb-Wert-Korrektur, welche das zentrale Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Da der G-BA im Zuge der Beratungsanforderung 2018-B-239 eine fehlende

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Patientenrelevanz festgestellt hatte, wurden die genannten Endpunkte im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt. Die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Hinblick auf die Hb-Wert-Korrektur wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt.

Basierend auf den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte zur Transfusionsfreiheit und Hb-Wert-Korrektur, besteht in der Gesamtschau eine **vergleichbare Wirksamkeit** von Vadadustat und dem aktuellen Therapiestandard ESA.

**Sicherheit**

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der schweren UE.

Im Hinblick auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin. Bei der Bewertung sollte jedoch das hohe Verzerrungspotenzial auf Ebene des betrachteten Endpunktes beachtet werden. Basierend auf dem offenen Studiendesign ist davon auszugehen, dass die Wahrnehmung von UE und die Entscheidung über einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE durch das Wissen des jeweiligen Patienten bzw. Prüfarztes über die Behandlungszuteilung möglicherweise beeinflusst wurde. So ging im Rahmen der Zulassung von Vadadustat ebenfalls die EMA davon aus, dass der Behandlungsunterschied auf das offene Studiendesign zurückgeführt werden kann. Basierend auf den häufigsten Gründen für einen Abbruch der Medikation mit Vadadustat, vermutete die EMA im Rahmen der Zulassung, dass die Patienten es vorgezogen haben könnten, auf ein Produkt umzusteigen, dessen Wirkung und Dosierung bereits bekannt war.

Die Verzerrung könnte weiterhin dadurch verstärkt werden, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt. Somit war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits mit der Darbepoetin-Behandlung vertraut und tolerierte diese, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war. Für eine Verzerrung des Behandlungseffektes in Bezug auf den betrachteten Endpunkt spricht zudem, dass sich die höhere Rate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nicht in einer höheren Gesamtrate der UE widerspiegelt. Somit wird insgesamt betrachtet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ als sehr hoch bewertet. Folglich wird die Beleglage als Anhaltspunkt eingestuft.

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE), die einen Endpunkt von hoher Patientenrelevanz darstellt, zeigt sich in der Studie CI-0017 sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat. In der Studie CI-0016 besteht zwar ein numerischer Vorteil, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz zum Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ wird das Verzerrungspotenzial für SUE als niedrig eingestuft. Anders als bei den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE werden SUE nicht subjektiv, sondern objektiv anhand prädefinierter Kriterien erhoben. Infolgedessen ist nicht davon auszugehen, dass die Einordnung von SUE durch das Wissen des

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkterhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst wurde. Ebenfalls wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Demnach wird von einem geringen Verzerrungspotenzial und somit einer hohen Ergebnissicherheit in Bezug auf die Gesamtraten der SUE ausgegangen. Infolgedessen wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den vorliegenden Endpunkt abgeleitet.

Darüber hinaus zeigt sich für SUE auf Ebene der SOC ein signifikanter Vorteil für Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ in der Studie CI-0017. Obwohl im Rahmen der Betrachtung MACE-bezogener Endpunkte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen wurden, bietet dieses Ergebnis einen ersten Hinweis auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit unter Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin.

Weiterhin wird eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit durch signifikante Vorteile von Vadadustat gegenüber Darbepoetin in den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“ verdeutlicht. Da die Erfassung der UE von besonderem Interesse mittels eines gezielten Fragebogens erfolgte, die Ergebnisse anschließend medizinisch überprüft wurden und somit eine objektive Beurteilung der Ereignisse sichergestellt war, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als gering und die Ergebnissicherheit folglich als hoch eingestuft.

Basierend auf den Ergebnissen der genannten Sicherheitsendpunkte wird für die Nutzendimension **Sicherheit** ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

In der Gesamtschau liegt unter Berücksichtigung der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit in Kombination mit dem vorliegenden Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Sicherheit für Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor.

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

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

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

Gemäß der Zulassung wird Vadadustat (Vafseo®) angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

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

Vadadustat weist eine vergleichbare Wirksamkeit sowie eine erhöhte Sicherheit im Vergleich zum Therapiestandard ESA auf, wobei die Behandlung mit Vadadustat eine vereinfachte Dosisanpassung und Dauertherapie der Anämie ermöglicht.

Die Behandlung mit ESA führt häufig zu überschießenden Erythropoetin(EPO)-Konzentrationen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden. Im Gegensatz dazu, wird durch eine Behandlung mit einem HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) wie Vadadustat aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus die endogene EPO-Synthese gefördert. Somit werden physiologische Konzentrationen am EPO im Blutkreislauf erreicht und folglich überschießende Hb-Konzentrationen verhindert. So lassen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien schlussfolgern, dass eine Behandlung mit Vadadustat im Vergleich zur Behandlung mit dem ESA Darbepoetin alfa zu weniger Hb-Wert-Schwankungen führt, da weniger Dosisanpassungen aufgrund der gemessenen Hb-Werte vorgenommen wurden.

Die Therapie mit Vadadustat bietet zudem eine Verbesserung der Anwenderfreundlichkeit. Bei einer ESA-Therapie besteht die Notwendigkeit einer intravenösen bzw. subkutanen Verabreichung. Im Gegensatz dazu bieten HIF-PHI wie Vadadustat den Vorteil einer einfacheren Anwendung durch die Verfügbarkeit einer oralen Therapieoption. Darüber hinaus bietet Vadadustat im Vergleich zu einer ESA-Therapie aufgrund der geringeren Anzahl an

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Titrationsschritten sowie der oben thematisierten geringeren Schwankungsbreite eine einfachere Dosiseinstellung und Dauertherapie der Anämie.

Neben Vadadustat steht seit August 2021 Roxadustat als erster Vertreter der HIF-PHI zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung. Roxadustat und Vadadustat weisen dabei eine unterschiedliche molekulare Struktur, Halbwertszeit sowie eine unterschiedliche Selektivität für die drei verschiedenen Isoformen der Prolylhydroxylase auf. Bedingt durch diese Unterschiede in der Pharmakokinetik ergeben sich entsprechend auch unterschiedliche Dosierungsintervalle für die beiden HIF-PHI. So muss Roxadustat 3-mal wöchentlich – nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen – verabreicht werden, während Vadadustat von den Patienten täglich eingenommen wird. Durch die tägliche Gabe verbessert Vadadustat potenziell die Compliance. Zudem sind bei einer Behandlung mit Vadadustat aufgrund eines engeren Dosisbereiches im Vergleich zu den bestehenden Therapieoptionen weniger Titrationsschritte notwendig.

Weiterhin bestehen keine Bedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei der Umstellung von ESA auf Vadadustat. Im Gegensatz zu Roxadustat kann Vadadustat somit auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits eine ESA-Therapie erhalten. Somit stellt Vadadustat eine wichtige, innovative Therapieoption für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	60.839–71.425

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Gering	60.839–71.425
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	2.995,87 € – 11.876,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Dialysebehandlung	Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	1.646,53 € – 9.663,51 €
		Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze		1.646,53 € – 9.663,51 €
		Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		2.469,80 € – 24.961,11 €
		Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		2.469,80 € – 24.961,11 €
		Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		Nicht bezifferbar
		Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		Nicht bezifferbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anwendungsgebiete

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

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Vadadustat sollte von einem in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn der Therapie mit Vafseo und bei Entscheidungen zu einer Dosiserhöhung abgeklärt werden.

Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt den individuellen klinischen Verlauf und das Krankheitsbild des Patienten beurteilt. Neben dem Vorliegen von Anämiesymptomen können Kriterien wie die Rate des Absinkens der Hb-Konzentration, das frühere Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko durch eine notwendige Erythrozytentransfusion bei der Bewertung des individuellen klinischen Verlaufs und des Krankheitsbildes des Patienten berücksichtigt werden.

### Dosierung

#### *Beurteilung vor der Behandlung*

#### Beurteilung der Eisenspeicher und Ernährungsfaktoren

Bei allen Patienten ist der Eisenstatus vor und während der Behandlung zu bestimmen. Liegt das Serumferritin unter 100 µg/l oder beträgt die Serumtransferrinsättigung weniger als 20 %, ist eine ergänzende Eisentherapie anzuwenden.

#### *Anfangsdosis*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg einmal täglich. Die Dosis darf nicht öfter als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierPatienten, die von einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA, erythropoiesis-stimulating agent) umgestellt werden

Bei der Umstellung von einem ESA auf Vafseo beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg einmal täglich.

Bei Patienten, die von einer ESA-Behandlung mit hoher Baseline-Dosis umgestellt werden, kann es anfangs zu einem Absinken der Hb-Spiegel kommen, bevor diese zwischen Woche 16 und 20 allmählich wieder zu ihrem Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In Anbetracht des langsamen Anstiegs der Hb-Spiegel unter Vafseo kann in der Übergangsphase, falls die Hb-Werte unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird, eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine vorübergehende Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo ausgesetzt werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Werte bei  $\geq 10$  g/dl liegen. Je nachdem, welches ESA angewendet wurde, sollte die Unterbrechung der Vafseo-Behandlung auf folgende Zeiträume verlängert werden:

- 2 Tage nach der letzten Dosis Epoetin
- 7 Tage nach der letzten Dosis Darbepoetin alfa
- 14 Tage nach der letzten Dosis Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

Nach der Notfalltherapie mit ESA sollte die Behandlung mit Vafseo mit der vorherigen Dosis oder einer Dosis höher wieder aufgenommen werden. Die anschließende Dosistitration sollte nach den weiter unten in diesem Abschnitt genannten Dosistitrationseleitlinien vorgenommen werden.

*Dosistitration*

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie ist eine Überwachung der Hb-Spiegel alle zwei Wochen bis zur Stabilisierung durchzuführen. Danach sind die Hb-Spiegel mindestens einmal monatlich zu kontrollieren. Dosisanpassungen innerhalb des Bereichs von 150 mg bis zur höchsten empfohlenen Tagesdosis von 600 mg sollen in Schritten von jeweils 150 mg erfolgen, um Hb-Spiegel im Bereich von 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Die Dosis darf nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Spiegel erzielt wird. Bei unzureichendem Ansprechen sind andere Ursachen in Erwägung zu ziehen und zu behandeln, bevor die Behandlung mit Vafseo wieder aufgenommen wird (siehe Tabelle 1-13: Dosistitration von Vafseo).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Dosistitration von Vafseo

Veränderung des Hb-Werts	Weniger als 10 g/dl (6,2 mmol/l)	10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l)	Mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l), aber weniger als 13 g/dl (8 mmol/l)	13 g/dl (8 mmol/l) oder höher
Kein Hb-Anstieg um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem Zeitraum von 2 Wochen oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen	Erhöhung um 150 mg, wenn in den vorausgegangenen 4 Wochen keine Dosiserhöhung erfolgte	Dosis beibehalten	Senkung um 150 mg	Behandlung mit Vafseo unterbrechen, bis der Hb-Wert weniger oder gleich 12 g/dl (7,5 mmol/l) beträgt, dann Behandlung mit einer Dosis fortsetzen, die um 150 mg niedriger ist als die Dosis vor der Behandlungsunterbrechung. Wenn der Patient vor der Behandlungsunterbrechung 150 mg erhielt, die Behandlung mit 150 mg fortsetzen.
Hb-Anstieg um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem beliebigen 2-Wochen-Zeitraum oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen	Senkung um 150 mg oder Beibehaltung <sup>1</sup> der Dosis	Senkung um 150 mg oder Beibehaltung <sup>1</sup> der Dosis	Senkung um 150 mg	
1) Im Fall eines einmaligen Hb-Werts ist eine Dosisenkung möglicherweise nicht erforderlich.				

*Überwachung*

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie müssen die Hb-Spiegel alle zwei Wochen kontrolliert werden, bis sie sich stabilisiert haben, danach mindestens einmal monatlich.

Vor Beginn der Therapie mit Vafseo sind die ALT-, AST- und Bilirubinwerte zu untersuchen. Nach Therapiebeginn sind für einen Zeitraum von drei Monaten monatliche Messungen erforderlich und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollen die Patienten die Dosis am gleichen Tag einnehmen, sobald sie sich daran erinnern, und die nächste Dosis dann am nächsten Tag wieder zur üblichen Zeit. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Leberfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vafseo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

Die Filmtablette ist zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen und soll im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut werden.

Vafseo kann jederzeit vor, während oder nach der Dialysebehandlung eingenommen werden.

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung******Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko***

In kontrollierten klinischen Studien hatten Patienten mit dialysepflichtiger CKD, die mit Vafseo behandelt wurden, ähnliche Risiken für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wie bei Darbepoetin alfa (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen oder Schlaganfall müssen umgehend untersucht und mit einer Standardbehandlung behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder Beendigung

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

der Behandlung sollte auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung für den jeweiligen Patienten getroffen werden.

***Thromboembolische Ereignisse***

Thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten aus zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei CKD sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und einer entsprechenden Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall) sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse müssen umgehend untersucht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

***Leberfunktionsstörungen***

Vafseo wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

***Lebertoxizität***

Es wurden Anstiege von ALT, AST (mit der Häufigkeitsangabe häufig) und/oder Bilirubin (mit der Häufigkeitsangabe gelegentlich) beobachtet, die auf Vafseo zurückzuführen waren (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sind vor Beginn der Therapie mit Vafseo zu untersuchen, nach Therapiebeginn monatlich für drei Monate und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Vafseo ist abzusetzen, wenn ALT- oder AST-Anstiege  $> 3x$  ULN zusammen mit einem Bilirubin-Anstieg  $> 2x$  ULN auftreten oder wenn die ALT- oder AST-Werte auf einem Niveau von  $> 3x$  ULN persistieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

***Verschlechterung einer Hypertonie***

Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit CKD kann mit der Verschlechterung einer Hypertonie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen, die sich nach der individuellen Situation des Patienten und der lokalen klinischen Praxis richten, überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, die antihypertensive Therapie einzuhalten und den Blutdruck zu überwachen.

***Krampfanfälle***

Krampfanfälle wurden bei Patienten, die Vadadustat erhielten, häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vadadustat sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen, Epilepsie oder Erkrankungen, die mit einer Prädisposition für eine Anfallsaktivität verbunden sind, wie z. B. Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS), mit

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen- Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

***Anfängliche Abnahme der Hb-Spiegel bei Patienten, die von ESA umgestellt werden***

Wenn Patienten von einer Behandlung mit ESA auf Vafseo umgestellt werden, können die Hb-Spiegel zunächst sinken, insbesondere bei Patienten, die hohe Baseline-Dosen von ESA erhielten. Generell gilt: Je höher die Baseline-Dosis des ESA, desto ausgeprägter das anfängliche Absinken der Hb-Spiegel, bevor sie zwischen Woche 16 bis 20 allmählich wieder zum Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In der Übergangsphase kann eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden, falls die Hb-Spiegel unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird. Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo vorübergehend unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Spiegel bei  $\geq 10$  g/dl liegen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie***

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit Vadadustat sollte Anlass sein, die ursächlichen Faktoren abzuklären. Im Rahmen der Untersuchung sollte auch eine Retikulozytenzählung in Betracht gezogen werden. Wenn die typischen Ursachen für ein Nichtansprechen auf die Behandlung ausgeschlossen werden können und der Patient eine Retikulozytopenie aufweist, sollte an eine Knochenmarkuntersuchung gedacht werden. Wenn nach 24 Wochen keine behandelbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden wurde, sollte die Behandlung mit Vafseo abgesetzt werden.

***Missbrauch***

Missbrauch kann zu einem exzessiven Anstieg des Volumens der roten Blutkörperchen führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein.

***Sonstige Bestandteile***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vadadustat war *in vitro* metabolisch stabil und der Metabolismus über Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs) war minimal. Die beteiligten Stoffwechselwege waren Oxidation und hauptsächlich Glucuronidierung. Der zirkulierende Hauptmetabolit Vadadustat-O-Glucuronid wurde durch mehrere Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs; UGT1A1, 1A7, 1A8 und 1A9) katalysiert.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Vadadustat führt potenziell zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP), OAT3-Substraten, OAT1/3-Inhibitoren und CYP2C9-Substraten mit einem engen therapeutischen Index.

In In-vitro-Untersuchungen erwies sich Vadadustat als Induktor von CYP2B6, Inhibitor von CYP2C8 und verursachte eine Downregulation von CYP3A4. Allerdings wurde diese Interaktion nicht in vivo untersucht.

***Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Vadadustat***

*Eisenergänzungsmittel, Phosphatbinder und andere Arzneimittel, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen besteht*

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Eisenergänzungsmitteln (z. B. Eisencitrat, Eisensulfat, Natriumeisencitrat), eisenhaltigen Präparaten, eisenhaltigen Phosphatbindern (z. B. Eisencitrat, *Sucroferric Oxyhydroxide* [Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch]) und nicht eisenhaltigen Phosphatbindern (Calciumacetat, Sevelamercarbonat) verringert die Vadadustat-Exposition ( $C_{\max}$  und AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Arzneimitteln auf Eisenbasis verringerte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 90 % und 92 % in Bezug auf die  $AUC_{\infty}$  bzw. die  $C_{\max}$ .

Die gleichzeitige Anwendung von nicht eisenhaltigen Phosphatbindern reduzierte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 55 % und 52 % in Bezug auf die  $AUC_{\infty}$  bzw. die  $C_{\max}$ .

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden.

***Inhibitoren von organischen Anionentransportern (OAT) OAT1/OAT3***

Die gleichzeitige Anwendung mit Probenecid, einem OAT1/OAT3-Inhibitor, erhöhte die AUC-Werte von Vadadustat um fast das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mittelstarken OAT1- oder OAT3-Inhibitoren (z. B. Benzylpenicillin, Teriflunomid oder p-Aminohippursäure) müssen die Patienten vorsichtig überwacht und auf exzessive Wirkungen von Vadadustat untersucht werden. Zu potenziellen Nebenwirkungen und einer Anpassung der Dosis bei einem raschen Hb-Anstieg siehe Abschnitte 4.8 und 4.2 der Fachinformation.

***Einfluss von Vadadustat auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln******BCRP-Substrate und einige Statine***

Vadadustat kann die AUC von BCRP-Substraten und einigen Statinen erhöhen, wenn sie gemeinsam angewendet werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosis von gleichzeitig verschriebenen BCRP-Substraten erforderlich. Die nachfolgend genannten Kombinationen wurden untersucht (siehe Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen

<b>Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf die Konzentration</b>	<b>Klinischer Kommentar</b>
Sulfasalazin	4,5-facher ↑ der Sulfasalazin-AUC; keine wesentliche Änderung der Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten	Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Sulfasalazin.
Simvastatin	~ 2-facher ↑ der Simvastatin-AUC	Beschränkung der Simvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 20 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Simvastatin.
Rosuvastatin	2- bis 3-facher ↑ der Rosuvastatin-AUC und $-C_{max}$	Beschränkung der Rosuvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 10 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Rosuvastatin.

Außer bei Sulfasalazin, Simvastatin und Rosuvastatin ist auch eine Überwachung auf Anzeichen für exzessive Wirkungen von begleitend angewendeten BCRP-Substraten wie Fluvastatin, Nelfinavir, Pitavastatin und Topotecan durchzuführen und auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei diesen Arzneimitteln zu achten.

***OAT3-Substrate***

Vadadustat kann die AUC von OAT3-Substraten erhöhen, wenn diese gleichzeitig angewendet werden. Die AUC von Furosemid (40 mg) stieg nach Gabe mehrerer Dosen Vafseo (600 mg einmal täglich) um das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung von OAT3-Substraten wie Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Olmesartan, Sitagliptin und Zidovudin ist auf Anzeichen für exzessive Wirkungen dieser Substanzen zu achten.

Die Dosis der gleichzeitig angewendeten OAT3-Substrate muss möglicherweise angepasst werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*CYP2C9-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat (600 mg) mit Celecoxib (200 mg) erhöhte die  $C_{\max}$  und AUC von Celecoxib um 60 % bzw. 11 %. Patienten, die Warfarin oder andere CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Phenytoin) erhalten, müssen daher vorsichtig behandelt und während der Behandlung mit Vadadustat auf exzessive Wirkungen überwacht werden.

*CYP2B6-Substrate*

Vadadustat hat sich *in vitro* als CYP2B6-Induktor erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit sensitiven CYP2B6-Substraten (z. B. Efavirenz, Bupropion) kann deren Pharmakokinetik verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP2B6-Substraten angewendet wird.

*CYP3A4-Substrate*

Auf der Grundlage von In-vitro-Daten kann Vadadustat ein Potenzial zur Downregulation von CYP3A4 haben. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit CYP3A4-Substraten kann deren Pharmakokinetik möglicherweise verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet wird.

*CYP2C8-Substrate*

Aus In-vitro-Daten geht hervor, dass Vadadustat CYP2C8 hemmen und daher die Exposition gegenüber CYP2C8-Substraten erhöhen kann. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat zusammen mit CYP2C8-Substraten angewendet wird.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Schwangerschaft***

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vadadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vadadustat während der Schwangerschaft vermieden werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Vadadustat in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Vadadustat in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Vadadustat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Fertilität**

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen von Vadadustat auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vafseo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Nebenwirkungen****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei DD-CKD an 1947 Patienten, die mit Vafseo behandelt wurden, und 1955 Patienten, die mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, darunter 1514 Patienten, die mindestens 6 Monate lang mit Vafseo behandelt wurden, sowie 1047, die länger als ein Jahr mit Vafseo behandelt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind thromboembolische Ereignisse (13,5 %), Diarrhoe (12,7 %) und Hypertonie (11,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$ ) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind thromboembolische Ereignisse (10,0 %), Hypotonie (1,6 %) und Hypertonie (1,1 %).

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen, Krampfanfälle <sup>1</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie, thromboembolische Ereignisse <sup>1</sup>	Hypotonie, Überempfindlichkeit	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen	
<b>Untersuchungen</b>		Leberenzyme erhöht <sup>2</sup>	Bilirubin im Blut erhöht
<p>1) Nähere Einzelheiten sind dem Abschnitt „Thromboembolische Ereignisse“ und „Krampfanfälle“ unten zu entnehmen.</p> <p>2) Beinhaltet die bevorzugten Begriffe Transaminasen erhöht, ALT erhöht, AST erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktionstest anomal.</p>			

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***Thromboembolische Ereignisse*

Zerebrovaskuläre Ereignisse traten bei 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 Ereignisse/100 Patientenjahre [PJ]) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Tiefe Venenthrombosen (TVT) traten bei 0,7 % vs. 0,5 % (0,4 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Lungenembolien traten bei 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Transitorische ischämische Attacken traten bei 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Akute Myokardinfarkte traten bei 4,3 % vs. 4,2 % (3,1 vs. 2,9 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Transplantaten traten bei 1,1 % vs. 1,1 % (0,9 vs. 1,0 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Fisteln traten bei 3,0 % vs. 2,3 % (2,1 vs. 1,6 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Zu Informationen bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko sowie Thromboembolien siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

*Erhöhte Leberenzyme und Bilirubin im Blut erhöht*

Eine auf Vafseo zurückgeführte Leberzellschädigung wurde gelegentlich (bei weniger als 0,2 % der Patienten) berichtet. Die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, asymptomatisch und bildeten sich nach dem Absetzen von Vafseo zurück. Der Zeitpunkt des Auftretens lag in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung. Abnormale Leberenzymtests: erhöhte Serumwerte von ALT (3 x ULN), AST (3 x ULN) und Bilirubin

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

(2 x ULN) wurden bei 1,8 %, 1,4 % bzw. 0,3 % der mit Vafseo behandelten Patienten beobachtet.

Es gab einen schwerwiegenden Fall von Leberzellschädigung mit Gelbsucht bei einem Patienten in der klinischen Studie bei NDD-CKD, der etwa 8 Wochen nach dem Beginn der Vafseo-Behandlung auftrat. Bei diesem Fall handelte es sich um ein multifaktorielles Geschehen und er bildete sich nach dem Absetzen von Vafseo und anderen Begleitarzneimitteln zurück. Dieser Einzelfall erfüllte nicht die Kriterien des Hy'schen Gesetzes, da dem Bilirubinanstieg ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP) vorausging, was auf eine Cholestase als Mitursache für den Bilirubinanstieg hinweist.

***Krampfanfälle***

Bei DD-CKD-Patienten traten bei 1,6 % (1,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Vadadustat-Gruppe und bei 1,6 % (1,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Darbepoetin-alfa-Gruppe Krampfanfälle auf (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Überdosierung**

Eine Überdosierung mit Vadadustat kann zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen führen, wie z. B. einem Hb-Anstieg und sekundärer Polyzythämie. Die Symptome einer Überdosierung mit Vadadustat sind entsprechend den klinischen Gegebenheiten zu behandeln (z. B. Senkung der Vafseo-Dosis oder Absetzen der Behandlung) und sorgfältige Überwachung und Behandlung je nach klinischer Indikation. Etwa 16 % der Vadadustat-Dosis werden durch Dialyse entfernt.