

Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-67

Version: 1.0

Stand: 29.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1847

DOI: 10.60584/A24-67

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.05.2024

Interne Projektnummer

A24-67

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-67>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-67>.

Schlagwörter

Vadadustat, Anämie, Renale Insuffizienz – Chronische, Nierendialyse, Nutzenbewertung, NCT02892149, NCT02865850

Keywords

Vadadustat, Anemia, Renal Insufficiency – Chronic, Renal Dialysis, Benefit Assessment, NCT02892149, NCT02865850

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Bundesverband Niere e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Bundesverband Niere e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Simone Heß
- Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Felix Schwarz
- Carolin Weigel
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Vadadustat wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vadadustat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.48
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.50
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.50
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.55
I Anhang A Suchstrategien.....	I.58
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität.....	I.59
I Anhang C Ergebnisse zu Subgruppen bezüglich des Merkmals Ziel-Hb-Wert	I.60
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.62
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.77

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat	I.7
Tabelle 3: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.22
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.30
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.32
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.34
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.41
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.43
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.44
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.51
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.53
Tabelle 18: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.54
Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	I.60
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0016.....	I.63
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0016.....	I.64

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0016.....	I.65
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017.....	I.66
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017.....	I.72
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017.....	I.74

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache, Studie CI-0016.....	I.59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache, Studie CI-0017	I.59

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of Study
EOT	End of Treatment
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMQ	Standardised MedDRA Query (Standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSAT	Transferrinsättigung
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vadadustat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darbepoetin alfa oder ▪ Epoetin alfa oder ▪ Epoetin beta oder ▪ Epoetin theta oder ▪ Epoetin zeta oder ▪ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind. Des Weiteren sind die Angaben der jeweiligen Fachinformation und die Besonderheiten des deutschen Versorgungskontextes zu berücksichtigen. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Vadadustat werden die Studien AKB-6548-CI-0016 (CI-0016) und AKB-6548-CI-0017 (CI-0017) eingeschlossen.

Die beiden Studien wurden gemeinsam konzipiert, parallel durchgeführt und haben einen gemeinsamen Statistischen Analyseplan (SAP). Beide Studien gemeinsam sollten die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa prüfen. Die Studienprotokolle inklusive der Protokolländerungen gleichen sich bis auf wenige spezifische Unterschiede. Die Unterschiede werden nachfolgend bei der gemeinsamen Studienbeschreibung genannt.

Beide Studien sind unverblindete, multizentrische RCTs zum Vergleich von Vadadustat mit dem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) Darbepoetin alfa. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Erhaltungsdialyse (Hämodialyse- oder Peritonealdialyseverfahren) erhielten. Andere Ursachen einer Anämie – insbesondere ein Mangel von Eisen und wasserlöslichen Vitaminen – mussten vor Studieneinschluss ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie beispielsweise schwerer Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In der Studie CI-0016 wurden insgesamt 369 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Vadadustat (N = 181) oder Darbepoetin alfa (N = 188) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), New York Heart Association (NYHA)-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hämoglobin (Hb)-Wert zu Beginn der Studie (< 9,5 g/dl; ≥ 9,5 g/dl).

In der Studie CI-0017 wurden 3554 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit Vadadustat (N = 1777) und den Vergleichsarm mit Darbepoetin alfa (N = 1777) randomisiert. Die Behandlung erfolgte ebenfalls stratifiziert nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hb-Wert zu Beginn der Studie, allerdings mit einem höheren Trennwert (< 10,0 g/dl; ≥ 10,0 g/dl) als in der Studie CI-0016.

In der Studie CI-0016 wurden Patientinnen und Patienten mit Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse untersucht. Gemäß dem initialen Studienprotokoll wurden zunächst ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne vorbestehende dauerhafte ESA-Therapie eingeschlossen, die somit zu Beginn der

Studienbehandlung in die Korrekturphase der Anämiebehandlung eintraten. Eine Protokolländerung (ab Version 3) ermöglichte jedoch nachträglich auch den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer ESA-Vorbehandlung. Im Unterschied dazu untersuchte die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen). In die Studie wurden von Beginn an ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vorbestehender dauerhafter ESA-Behandlung eingeschlossen, die sich somit zu Beginn der Studienbehandlung bereits in der Erhaltungsphase der Anämiebehandlung befanden. In beiden Studien wurde im Interventionsarm bei vorbestehender ESA-Behandlung diese zugunsten der Intervention mit Vadadustat beendet. Eine Indikation für diese Umstellung war nicht gefordert.

Entsprechend dieser Unterschiede zwischen den beiden Studien war in der Studie CI-0016 das Einschlusskriterium für das Vorliegen einer Anämie definiert als Hb-Wert $< 10,0$ g/dl zum Screeningzeitpunkt, bzw. nach der beschriebenen Protokolländerung von $8,0$ bis $11,0$ g/dl. In der Studie CI-0017 war ein Hb-Wert von $8,0$ bis $11,0$ g/dl für die Prüfzentren in den USA und von $9,0$ bis $12,0$ g/dl für die Prüfzentren außerhalb der USA für den Einschluss gefordert.

Die Behandlung mit Vadadustat erfolgte in beiden Studien gemäß der Zulassung. Alle Patientinnen und Patienten erhielten als Anfangsdosis 300 mg/Tag. Die Behandlung mit Darbepoetin alfa entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, behielten die bestehende Dosierung und Frequenz bei. Die Umstellung von einem anderen ESA auf Darbepoetin alfa und Dosisanpassungen sollten nach den Angaben der jeweiligen Fachinformation erfolgen. Eine Abweichung zwischen Protokoll und Fachinformation für Darbepoetin alfa betraf die Dosisanpassung bei Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen. Hier gibt die Fachinformation eine Dosisreduktion vor, während im Studienprotokoll auch eine Dosisbeibehaltung erlaubt war.

Die Behandlungsdauer war geplant als mindestens 36 Wochen und maximal 208 Wochen. Nach Abbruch der Behandlung sollte in beiden Studienarmen die Behandlung nach lokalem Standard ohne Einschränkungen (inklusive einer ESA-Therapie) fortgeführt werden. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen. Das globale Studienende war für den Zeitpunkt vorgesehen, zu dem ca. 631 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-Ereignisse (zusammen in beiden Studien) aufgetreten waren und alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) wahrzunehmen. Für die vorliegende Bewertung wird davon ausgegangen, dass sich die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse anders als vom pU angegeben auf einen Beobachtungszeitraum bis zum globalen Studienende beziehen.

Die primären Endpunkte der Studien CI-0016 und CI-0017 waren der Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis zum Zeitraum Woche 24–36“ und der Schadensendpunkt MACE mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität wurden in beiden Studien nicht untersucht.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auch für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieses Endpunkts. Für die Ergebnisse des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist zum einen die in beiden vorgelegten Studien eigene, subjektive Endpunktdefinition. So war in der Studie vorgegeben, dass als schwerwiegend auch jedes andere Ereignis galt, das die Prüffärztin oder der Prüfarzt oder der Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, sollte das Ereignis als SUE eingestuft werden. Zum anderen besteht eine Unsicherheit in der Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch, da die Visitenfrequenz und die Befunderhebungen nach vorzeitigem Behandlungsende der Absprache zwischen der Prüffärztin oder dem Prüfarzt und der Patientin oder dem Patienten überlassen wurde, was die gleichförmige und vollständige Erhebung von SUEs beeinflussen kann. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt. Auswertungen für die Endpunkte Lebertoxizität und die ausgewählten spezifischen UEs werden ausschließlich auf Ebene von SUEs herangezogen. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Aussagesicherheit

Übergreifend bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 (u. a. gemeinsame Studienkonzeption, parallele Durchführung und kombinierte Auswertung beider Studien insbesondere mit der Verknüpfung beider Studien durch ein studienübergreifendes Kriterium als Definition des Studienendes bei gleichzeitig geringer Größe der Studie CI-0016). Die zur Ableitung eines Belegs notwendige Bestätigung (Replikation) von Ergebnissen durch eine zweite Studie ist in dieser Situation daher grundsätzlich nicht gegeben. Die mittels einer Metaanalyse maximal erreichbare Aussagesicherheit (Beleg) ist somit in der vorliegenden Situation reduziert.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse kann somit im Rahmen der Metaanalyse beider vorgelegter Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen geringeren Schaden, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse

Für die Endpunkte MACE (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse (bestehend aus den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangstherapie) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Lebertoxizität

Für den Endpunkt Lebertoxizität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (System Organ Class [SOC], SUE), gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE), Harnwegsinfektion (Preferred Term [PT], SUE) und Gemütszustand verändert (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gemütszustand verändert (PT, SUE) liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hb-Wert zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $< 10,0$ g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vadadustat. Für Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline $\geq 10,0$ g/dl zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte für den Endpunkt SUEs und Unterkategorien von SUEs auf der Ebene von SOC's und PTs sowie ein negativer Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs für Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Möglichkeit der Beurteilung eines Effektes auf Nutzenseite ist somit in der vorliegenden Bewertung stark eingeschränkt.

In der Zusammenschau gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vadadustat.

Tabelle 3: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darbepoetin alfa oder ▪ Epoetin alfa oder ▪ Epoetin beta oder ▪ Epoetin theta oder ▪ Epoetin zeta oder ▪ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind. Des Weiteren sind die Angaben der jeweiligen Fachinformation und die Besonderheiten des deutschen Versorgungskontextes zu berücksichtigen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darbepoetin alfa oder ▪ Epoetin alfa oder ▪ Epoetin beta oder ▪ Epoetin theta oder ▪ Epoetin zeta oder ▪ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind. Des Weiteren sind die Angaben der jeweiligen Fachinformation und die Besonderheiten des deutschen Versorgungskontextes zu berücksichtigen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vadadustat (Stand zum 02.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Vadadustat (letzte Suche am 02.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vadadustat (letzte Suche am 02.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vadadustat (letzte Suche am 02.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vadadustat (letzte Suche am 07.06.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden neben den vom pU herangezogenen und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien AKB-6548-CI-0016 und AKB-6548-CI-0017 (nachfolgend als Studien CI-0016 und CI-0017 bezeichnet) 2 weitere Studien als potenziell relevant identifiziert.

Studie MT-6548-J03

Die Studie MT-6548-J03 ist eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa und wurde nach Angaben in Modul 4 A supportiv mit dem Zulassungsdossier an die Zulassungsbehörde übermittelt [2].

Der pU identifiziert die Studie MT-6548-J03, schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus. Er begründet dies zum einen damit, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet sei. Der pU verweist dabei auf die Unterschiede in der Geschlechterverteilung und im Body-Mass-Index (BMI) der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den 2 eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017. Zum anderen bietet die Studie aus Sicht des pU aufgrund der geringen Fallzahl keinen Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung.

In die Studie MT-6548-J03 wurden 323 ausschließlich japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einem Hämoglobin (Hb)-Wert zwischen 9,5 und 12,0 g/dl eingeschlossen, die seit mindestens 12 Wochen vor Beginn des Screeningzeitraums eine Dialyse und seit mindestens 8 Wochen einen Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit

Vadadustat (N = 162) oder mit Darbepoetin alfa (N = 161) zufällig zugeteilt. Endpunkte dieser Studie waren unter anderem Hb-assoziierte Maße, weitere Morbiditätsendpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Laut den Ein- / Ausschlusskriterien sollten Patientinnen und Patienten, deren Anämie andere Ursachen als CKD hatte, aus der Studie ausgeschlossen werden. Als Einschlusskriterium war zudem das Vorliegen eines Serum Ferritin-Werts ≥ 100 ng/ml oder eine Transferrinsättigung (TSAT) ≥ 20 % während des Screenings festgelegt. Es besteht jedoch eine Unsicherheit, inwieweit das Vorliegen eines Eisenmangels als Ursache der symptomatischen Anämie vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden kann. So erhielten Patientinnen und Patienten, für die im Screening ein Eisenmangel festgestellt wurde, während des Screeningzeitraums eine Eisensubstitution. Eine ausreichende Beobachtungszeit der Entwicklung des Hämoglobinswertes (Hb-Wertes) nach der erfolgten Eisensubstitution war im Studienprotokoll nicht gefordert. Es war lediglich die Kontrolle der Eisenparameter vorgesehen. Zu Behandlungsbeginn lag bei ca. 40 % (39,5 % vs. 43,5 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Ferritin-Wert unter 100 ng/ml und bei ca. 20 % (19,1 % vs. 22,4 %) der TSAT-Wert unter 20 %. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob sichergestellt wurde, dass die Therapieindikation einer symptomatischen Anämie auch nach einer Eisensubstitution bei festgestelltem Eisenmangel fortbestand.

Die Studie umfasst mit 323 Patientinnen und Patienten insgesamt weniger als 10 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017 (insgesamt N = 3923). Selbst bei Annahme, dass es sich nach Klärung der beschriebenen Unsicherheiten um eine relevante Studie für die vorliegende Fragestellung handelt, ist davon auszugehen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist.

Studie AKB-6548-CI-0036

Die Studie AKB-6548-CI-0036 wurde nach Angaben in Modul 4 A supportiv mit dem Zulassungsdossier an die Zulassungsbehörde übermittelt [3]. Der pU identifiziert diese Studie, schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus. Er begründet dies damit, dass die Dosierung von Vadadustat nicht den Angaben in der Fachinformation entspricht.

Die Studie AKB-6548-CI-0036 ist eine offene 3-armige, 1:1:1-randomisierte Studie zum Vergleich von Vadadustat als einmal tägliche Gabe und Vadadustat als 3-mal wöchentliche Gabe mit Darbepoetin alfa. Eine 3-mal wöchentliche Vadadustat-Gabe entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation, daher beziehen sich die nachfolgenden Angaben ausschließlich auf den Vadadustat-Arm mit einmal täglicher Gabe sowie den Darbepoetin alfa-Arm.

In den Vadadustat- und Darbepoetin alfa-Arm wurden 105 und 108 Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einem Hb-Wert zwischen 8,0 und 11 g/dl (Zentren in den USA) bzw. zwischen 9,0 und 12,0 g/dl (Zentren in Europa) eingeschlossen, die

seit mindestens 12 Wochen vor Beginn des Screeningzeitraums eine Dialyse und seit 8 Wochen (vor Visite 2) ein ESA erhalten hatten.

Die Randomisierung erfolgte unter anderem stratifiziert nach der mittleren wöchentlichen Darbepoetin alfa-Dosis (oder des ESA-Äquivalents) vor Visite 2 des Screenings mit den beiden Strata Niedrigdosis-Darbepoetin alfa-Gruppe und Hochdosis-Darbepoetin alfa-Gruppe. Endpunkte dieser Studie waren unter anderem Hb-assoziierte Maße, weitere Morbiditätsendpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die tägliche Anfangsdosis von Vadadustat wurde anhand der durchschnittlichen wöchentlichen Darbepoetin alfa-Dosis (bzw. des ESA-Äquivalents) vor Studienbeginn festgelegt. Die Gruppe mit niedriger vorheriger Darbepoetin alfa-Dosis erhielt eine anfängliche Vadadustat-Dosis von 300 mg/Tag, die Gruppe mit hoher vorheriger Darbepoetin alfa-Dosis erhielt eine anfängliche Vadadustat-Dosis von 450 mg/Tag. Die Dosierung von Vadadustat war von 150 mg/Tag bis maximal 900 mg/Tag vorgesehen.

Die zulassungskonforme Gabe von Vadadustat sieht eine Anfangsdosis von 300 mg/Tag vor. Entsprechend ist für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten beider Studienarme, die gemäß des Stratums der Niedrigdosis-Darbepoetin alfa-Gruppe gleichermaßen auf beide Studienarme verteilt wurden, von potenzieller Relevanz. Dies sind 80 vs. 85 Patientinnen und Patienten (Vadadustat vs. Darbepoetin alfa). Für diese Teilpopulation liegen in der Studie anhand von Subgruppenanalysen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Eine Unsicherheit besteht darin, dass die im Vadadustat-Arm erlaubte Maximaldosis mit 900 mg/Tag von der zulassungskonformen Dosierung (600 mg/Tag) abweicht. Die vorliegenden Angaben in den Studienunterlagen lassen vermuten, dass die zulassungskonforme maximale Dosis im Studienverlauf nur von einem geringfügigen Anteil der Patientengruppe mit anfänglicher Vadadustat-Dosierung von 300 mg/Tag überschritten wurde. Konkrete Angaben für diese Patientenpopulation fehlen jedoch.

Die potenziell relevante Teilpopulation in beiden Studienarme umfasst mit 165 Patientinnen und Patienten insgesamt ca. 4 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017 (insgesamt N = 3923). Es wird somit davon ausgegangen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Das Nichtheranziehen der Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt daher ohne Konsequenz.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
AKB-6548-CI-0016 (CI-0016 ^d)	ja	ja ^e	ja	ja [4,5]	ja [6,7]	ja [8]
AKB-6548-CI-0017 (CI-0017 ^d)	ja	ja ^e	ja	ja [5,9]	ja [10,11]	ja [8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Der pU hat 2023 die Zulassung für Vadadustat vom Studiensponsor Akebia Therapeutics übernommen.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Dieser Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CI-0016	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Anämie aufgrund von CKD im Endstadium: <ul style="list-style-type: none"> die ≤ 16 Wochen vor dem Screening eine chronische Häm- oder Peritonealdialyse begonnen haben mit mittlerem Screening-Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl^b ohne dauerhafte ESA-Vortherapie; ab Protokoll Version 3 (08/2017) war eine dauerhafte ESA-Vortherapie erlaubt^c mit Serumferritin ≥ 100 ng/ml und TSAT ≥ 20 % während des Screenings mit Folat- und Vitamin B12-Messungen ≥ der unteren Normgrenze während des Screenings 	Vadadustat: (N = 181) Darbepoetin alfa (N = 188)	Screening: 8 Wochen Behandlung: bis zum Erfüllen eines Abbruchkriteriums ^d , oder bis zum globalen Studienende ^e (mindestens 36 Wochen, maximal 208 Wochen) Beobachtung: bis 4 Wochen nach dem zum globalen Studienende ^e , oder bis Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligung oder Tod	83 Zentren in: Argentinien, Brasilien, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Polen, Portugal, Russland, Ukraine, USA 07/2016–01/2020	primär ^f : <ul style="list-style-type: none"> Hb-Wert im Zeitraum Woche 24–36 MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CI-0017	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Anämie aufgrund von CKD im Endstadium: <ul style="list-style-type: none"> die ≥ 12 Wochen vor dem Screening eine chronische Häm- oder Peritonealdialyse begonnen haben mit dauerhafter ESA-Behandlung und Gabe von mindestens einer Dosis innerhalb 6 Wochen vor oder während des Screenings mit mittlerem Screening-Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl in den USA und zwischen 9,0 und 12,0 g/dl in den anderen Ländern mit Serumferritin ≥ 100 ng/ml und TSAT ≥ 20 % während des Screenings mit Folat- und Vitamin B12-Messungen ≥ der unteren Normgrenze während des Screenings 	Vadadustat: (N = 1777) Darbepoetin alfa (N = 1777)	Screening: 8 Wochen Behandlung: bis zum Erfüllen eines Abbruchkriteriums ^d , oder bis zum globalen Studienende ^e (mindestens 36 Wochen, maximal 208 Wochen) Beobachtung: bis 4 Wochen nach dem globalen Studienende ^e , oder bis Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligung oder Tod	275 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Korea, Mexiko, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA 08/2016–01/2020	primär ^f : <ul style="list-style-type: none"> Hb-Wert im Zeitraum Woche 24–36 MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien Population design	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
	<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Dieser Wertebereich wurde erst ab Protokoll Version 4 vom 01/2018 eingeführt, in den vorherigen Versionen war ein Hb-Wert < 10,0 g/dl gefordert.</p> <p>c. In den Protokollversionen 1-2 war eine ESA-Vortherapie nur als maximal 2-malige Gabe erlaubt. Ab Protokollversion 3 (08/2017) war eine dauerhafte ESA-Vortherapie unterhalb der ESA-Resistenzschwelle erlaubt. Diese war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Epoetin > 7700 Einheiten/Dosis 3 x wöchentlich oder > 23 000 Einheiten pro Woche; ▫ Darbepoetin alfa > 100 µg/Woche; ▫ Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta > 100 µg jede zweite Woche oder > 200 µg jeden Monat. <p>d. Abbruchkriterien waren: inakzeptable Toxizität, Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientin / des Patienten, Rücknahme der Einwilligung, Schwangerschaft, Nierentransplantation, fehlende Wirksamkeit</p> <p>e. Das globale Studienende war geplant nach Auftreten von ca. 631 MACE-Ereignisse summiert in den Studien CI-0016 und CI-0017, nicht aber bevor alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren. In Modul 4 A wird die Beobachtungsdauer im Widerspruch zum Studienprotokoll für alle Endpunkte als gekoppelt an die Behandlungsdauer beschrieben.</p> <p>f. Der Hb-Wert im Zeitraum Woche 24–36 wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt und MACE als primärer Schadensendpunkt erhoben.</p> <p>cKD: Chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSAT: Transferrinsättigung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CI-0016	<p>Vadadustat oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: 300 mg/Tag 	<p>Darbepoetin alfa, s. c. oder i. v.^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten ohne dauerhafte ESA-Vorbehandlung: Darbepoetin alfa-Gabe nach lokaler Fachinformation (Prescribing information für die USA, europäische Summary of Product Characteristics für alle anderen Länder) ▫ Patientinnen und Patienten, die bereits Darbepoetin alfa erhielten: Fortführung des vorherigen Dosierungsschemas ▫ Patientinnen und Patienten mit einer anderen ESA-Vorbehandlung als Darbepoetin alfa: Wechsel auf Darbepoetin alfa entsprechend lokaler Fachinformation
<p><u>Dosisanpassungen:</u></p> <p>Dosiserhöhung bzw. Dosisreduktion abhängig vom Ziel-Hb-Wert (10,0 g/dl bis 11,0 g/dl in den USA bzw. 10,0 g/dl bis 12,0 g/dl in den weiteren Ländern)^c; Dosiserhöhungen waren nicht häufiger als alle 4 Wochen, Dosisenkungen häufiger erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisoptionen von Vadadustat: 150, 300, 450 oder 600 mg/Tag oral, Anpassung nach Algorithmus im Studienprotokoll ▪ Anpassung von Darbepoetin alfa in ca. 25 % Schritten nach den Algorithmen der lokalen Fachinformation 		
<p>Vorbehandlung</p> <p>erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ESA-Vorbehandlung siehe Tabelle 6 <p>nicht erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythrozytentransfusionen innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung ▪ Prüfmedikamente oder Teilnahme an einer Prüfstudie innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfmedikaments ▪ ein anderer HIF-PHI als Vadadustat 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p>nicht erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ während der Behandlung mit Studienmedikation: andere ESA als die Studienmedikation (Ausnahme: Notfalltherapie oder nach Abbruch der Studienbehandlung, siehe unten) <p>erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erforderlich: Eisensupplementierung (i. v., oral, oder intradialytisch) zur Erhaltung der Ferritin-Werte ≥ 100 ng/ml oder TSAT ≥ 20 % bzw. Fortführung der Supplementierung vor Studienbeginn; Phosphatbinder auf Eisenbasis erlaubt ▪ nach Abbruch der Studienbehandlung: Weiterbehandlung mit Standardtherapie (einschließlich ESA und Eisen) nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes ▪ Notfalltherapie^d gemäß lokalen Leitlinien <ul style="list-style-type: none"> ▫ ESA (ab Woche 6) oder ▫ Erythrozytentransfusion ▫ Phlebotomie: optional, bei Hb $\geq 14,0$ g/dl oder einer bedenklichen Hb-Erhöhrungsrate ▪ Dosisbeschränkung für die Statine Simvastatin (max. 20 mg/Tag) und Rosuvastatin (max. 10 mg/Tag) 	
CI-0017	<p>Vadadustat, oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: 300 mg/Tag 	<p>Darbepoetin alfa, s. c. oder i. v.^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten, die bereits Darbepoetin alfa erhielten: Fortführung des vorherigen Dosierungsschemas ▫ Patientinnen und Patienten mit einer anderen ESA-Vorbehandlung als Darbepoetin alfa: Wechsel auf Darbepoetin alfa entsprechend lokaler Fachinformation
	Dosiserhöhung bzw. Dosisreduktion siehe CI-0016	
	Vor- und Begleitbehandlung siehe CI-0016	
	<p>a. bei Hämodialyse intravenöse und bei Peritonealdialyse subkutane Verabreichung</p> <p>b. In den Studienunterlagen finden sich keine konkreten Angaben zur Dosierung, sondern es wird auf die lokalen Produktinformationen verwiesen.</p> <p>c. Die Prüffärztin / der Prüfarzt sollte für die Dosisanpassung gemäß Protokollempfehlung den Hb-Verlauf und das Ansprechen auf ESA berücksichtigen.</p> <p>d. ESA-Notfalltherapie (Rescue-Therapy) bei Verschlechterung der Anämie-Symptome und Hb-Wert $< 9,5$ g/dl, oder falls anderweitig durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt indiziert. Patientinnen und Patienten im Darbepoetin alfa-Arm konnten ein anderes ESA als Notfalltherapie bekommen. Während der Transfusion konnte die Studienbehandlung fortgeführt werden, bei einer Notfalltherapie mit ESA musste die Studienbehandlung 2–14 Tage unterbrochen werden. Die Notfalltherapie sollte bei Erreichen eines Hb-Wertes von 10 g/dl beendet werden.</p> <p>ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; HIF-PHI: HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TSAT: Transferrinsättigung</p>	

Studiendesign

Die vom pU vorgelegten Studien CI-0016 und CI-0017 sind Teil eines globalen Phase-3 Studienprogramms des Studiensponsors, welches insgesamt 4 Studien umfasst (INNO₂VATE-

Studien: CI-0016 und CI-0017; PRO₂TECT-Studien: CI-0014 und CI-0015). Das primäre Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Wirksamkeit und kardiovaskulären Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa bei der Behandlung der Anämie bei Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtiger (INNO₂VATE-Studien) oder nicht dialysepflichtiger (PRO₂TECT-Studien) CKD. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Fragestellung der Anämiebehandlung bei Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtiger CKD.

Studien CI-0016 und CI-0017

Die Studien CI-0016 und CI-0017 wurden gemeinsam konzipiert, parallel durchgeführt und haben einen gemeinsamen Statistischen Analyseplan (SAP). Beide Studien gemeinsam sollten die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa prüfen. Die Studienprotokolle inklusive der Protokolländerungen gleichen sich bis auf wenige spezifische Unterschiede. Die Unterschiede werden nachfolgend bei der gemeinsamen Studienbeschreibung genannt.

Beide Studien sind unverblindete, multizentrische RCTs zum Vergleich von Vadadustat mit dem ESA Darbepoetin alfa. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Erhaltungsdialyse (Hämodialyse- oder Peritonealdialyseverfahren) erhielten. Andere Ursachen einer Anämie – insbesondere ein Mangel von Eisen und wasserlöslichen Vitaminen – mussten vor Studieneinschluss ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie beispielsweise schwerer Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In der Studie CI-0016 wurden insgesamt 369 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Vadadustat (N = 181) oder Darbepoetin alfa (N = 188) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), New York Heart Association(NYHA)-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hb-Wert zu Beginn der Studie (< 9,5 g/dl; ≥ 9,5 g/dl).

In der Studie CI-0017 wurden 3554 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit Vadadustat (N = 1777) und den Vergleichsarm mit Darbepoetin alfa (N = 1777) randomisiert. Die Behandlung erfolgte ebenfalls stratifiziert nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hb-Wert zu Beginn der Studie, allerdings mit einem höheren Trennwert (< 10,0 g/dl; ≥ 10,0 g/dl) als in der Studie CI-0016.

In der Studie CI-0016 wurden Patientinnen und Patienten mit Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse untersucht. Gemäß dem initialen Studienprotokoll wurden zunächst ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne

vorbestehende dauerhafte ESA-Therapie eingeschlossen, die somit zu Beginn der Studienbehandlung in die Korrekturphase der Anämiebehandlung eintraten. Eine Protokolländerung (ab Version 3) ermöglichte jedoch nachträglich auch den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer ESA-Vorbehandlung. Im Unterschied dazu untersuchte die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen). In die Studie wurden von Beginn an ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vorbestehender dauerhafter ESA-Behandlung eingeschlossen, die sich somit zu Beginn der Studienbehandlung bereits in der Erhaltungsphase der Anämiebehandlung befanden. In beiden Studien wurde im Interventionsarm bei vorbestehender ESA-Behandlung diese zugunsten der Intervention mit Vadadustat beendet. Eine Indikation für diese Umstellung war nicht gefordert.

Entsprechend dieser Unterschiede zwischen den beiden Studien war in der Studie CI-0016 das Einschlusskriterium für das Vorliegen einer Anämie definiert als Hb-Wert < 10,0 g/dl zum Screeningzeitpunkt, bzw. nach der oben beschriebenen Protokolländerung von 8,0 bis 11,0 g/dl. In der Studie CI-0017 war ein Hb-Wert von 8,0 bis 11,0 g/dl für die Prüfbüros in den USA und von 9,0 bis 12,0 g/dl für die Prüfbüros außerhalb der USA für den Einschluss gefordert.

Die Behandlung mit Vadadustat erfolgte in beiden Studien gemäß der Zulassung [12]. Alle Patientinnen und Patienten erhielten als Anfangsdosis 300 mg/Tag. Die Behandlung mit Darbepoetin alfa entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [13]. Die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, behielten die bestehende Dosierung und Frequenz bei. Die Umstellung von einem anderen ESA auf Darbepoetin alfa und Dosisanpassungen sollten nach den Angaben der jeweiligen Fachinformation erfolgen. Eine Abweichung zwischen Protokoll und Fachinformation für Darbepoetin alfa betraf die Dosisanpassung bei Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen. Hier gibt die Fachinformation eine Dosisreduktion vor, während im Studienprotokoll auch eine Dosisbeibehaltung erlaubt war.

Die Behandlungsdauer war geplant als mindestens 36 Wochen und maximal 208 Wochen. Nach Abbruch der Behandlung sollte in beiden Studienarmen die Behandlung nach lokalem Standard ohne Einschränkungen (inklusive einer ESA-Therapie) fortgeführt werden. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen. Das globale Studienende war für den Zeitpunkt vorgesehen, zu dem ca. 631 MACE-Ereignisse (zusammen in beiden Studien) aufgetreten waren und alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) wahrzunehmen.

Die primären Endpunkte der Studien CI-0016 und CI-0017 waren der Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis zum Zeitraum Woche 24–36“ und der

Schadensendpunkt „Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)“ mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität wurden in beiden Studien nicht untersucht.

Weitere Anmerkungen zum Studiendesign von CI-0016 und CI-0017

Gemeinsame Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit und ohne ESA-Vorbehandlung

Wie oben beschrieben waren in der Studie CI-0016 sowohl Patientinnen und Patienten mit ESA-Vorbehandlung als auch ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen. Beide Populationen sind von der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst und der G-BA definiert nur eine Fragestellung. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die beiden Patientenpopulationen daher zusammengefasst betrachtet. Des Weiteren deuten auch die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Subgruppenanalysen zum Merkmal ESA-Vorbehandlung nicht darauf hin, dass für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie CI-0016 eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal besteht.

Vorliegen einer symptomatischen Anämie

In beiden Studien war das gemäß der Zulassung von Vadadustat geforderte Vorliegen einer Symptomatik der Anämie [12] nicht explizit als Einschlusskriterium formuliert. Allerdings ist die Behandlung einer Anämie bei CKD mit einem ESA gemäß den Fachinformationen nur bei Vorliegen einer symptomatischen Anämie zulässig [13-15]. Daher wird für die mit einem ESA-vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studien CI-0016 und CI-0017 vom Vorliegen einer symptomatischen Anämie ausgegangen.

Wie zuvor beschrieben waren in der Studie CI-0016 auch Patientinnen und Patienten ohne ESA-Vorbehandlung eingeschlossen. Dies waren insgesamt 192 Patientinnen und Patienten, 89 im Vadadustat-Arm (49,2 % der Patientinnen und Patienten dieses Arms) und 103 (54,8 %) im Darbepoetin alfa-Arm. Für einen Großteil dieser Patientinnen und Patienten ist ebenfalls vom Vorliegen einer symptomatischen Anämie auszugehen. So ist nach den Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) eine Anämie ab Hb-Werten von < 10,0 bis 8,0 g/dl als Grad 2 und somit als symptomatisch und behandlungsbedürftig einzustufen [16]. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen liegen für die 192 Patientinnen und Patienten ohne ESA-Vorbehandlung die mittleren Hb-Werte zu Behandlungsbeginn bei 9,07 g/dl (Vadadustat-Arm) und 8,85 g/dl (Darbepoetin alfa-Arm). Aus den Angaben in den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass bei mindestens 144 (75 %) der 192 Patientinnen und Patienten ohne ESA-Vorbehandlung der Hb-Wert zu Behandlungsbeginn unter 10,0 g/dl lag. Für weniger als 48 Patientinnen und Patienten der Studie kann somit das Vorliegen einer symptomatischen Anämie potenziell infrage gestellt

werden. Dies entspricht bei gemeinsamer Betrachtung der Studien CI-0016 und CI-0017 weniger als 1,5 % der Studienpopulation beider Studien und bleibt somit für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Unterschiedliche Vorgaben zum Ziel-Hb-Wert zwischen Studienzentren in den USA und Europa / Rest der Welt in den Studien CI-0016 und CI-0017

In den beiden Studien CI-0016 und CI-0017 waren je nach Ort des Studienzentrums (USA oder Europa/Rest der Welt) unterschiedliche – im Studienverlauf zu erreichende – Ziel-Hb-Werte bei der Behandlung der renalen Anämie unter Dialyse vorgegeben. Diese beruhen auf den unterschiedlichen Vorgaben in den lokalen Fachinformationen und Leitlinien der USA und Europa / Rest der Welt [13,17-19].

Entsprechend dieser Vorgaben waren in den Studienzentren in den USA Ziel-Hb-Werte von 10 bis 11 g/dl und in den Studienzentren in Europa / Rest der Welt Ziel-Hb-Werte von 10 bis 12 g/dl formuliert. Die Werte für Europa / Rest der Welt entsprechen den Empfehlungen und Leitlinien für den deutschen Versorgungsalltag. Die unterschiedlichen Zielwerte stellen trotz des hohen Anteils der Patientinnen und Patienten aus den USA in den Studien (insgesamt 2375 [61 %] Patientinnen und Patienten bezogen auf beide Studien) die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (mit dem dort maßgeblichen europäischen Hb-Zielwert von 10 bis 12 g/dl) nicht grundsätzlich infrage.

Dies wird unter anderem an den in beiden Studien (CI-0016 und CI-0017) durchgeführten und vom pU in Modul 4 A vorgelegten prädefinierten Subgruppenanalysen für das Merkmal Ziel-Hb-Wert mit den beiden Subgruppen „Ziel-Hb-Wert 10 bis 11 g/dl“ und „Ziel-Hb-Wert 10 bis 12 g/dl“ deutlich. Es zeigt sich, dass trotz unterschiedlicher Zielwerte für beide Subgruppen die im Studienverlauf erreichten Hb-Werte nur geringfügig differieren. So lag beispielsweise in der Studie CI-0017 für die Subgruppe „Ziel-Hb-Wert 10 bis 11 g/dl“ der mittlere erreichte Hb-Wert bei 10,2 vs. 10,4 g/dl (Vadadustat vs. Darbepoetin alfa) und für die Subgruppe „Ziel-Hb-Wert 10 bis 12 g/dl“ bei 10,7 vs. 10,8 g/dl (Vadadustat vs. Darbepoetin alfa).

Es ist anzumerken, dass für dieses Subgruppenmerkmal (Ziel-Hb-Wert) eine Effektmodifikation für die Endpunkte thromboembolische Ereignisse und Gefäßzugangsthrombosen vorliegt (siehe I Anhang C). Für beide Endpunkte zeigt sich zwar auf Basis der Studie CI-0017 ein Nachteil von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa für die Subgruppe „Ziel-Hb-Wert 10 bis 11 g/dl“. Für die Subgruppe „Ziel-Hb-Wert 10 bis 12 g/dl“ zeigt sich jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der Nachteil zeigt sich somit nur in der Subgruppe mit von der Fragestellung leicht abweichendem Ziel-Hb-Wert und zudem fehlt eine schlüssige medizinische Rationale für das Ergebnismuster, denn in beiden Armen der größeren Studie CI-0017 zeigen sich weniger thromboembolische

Ereignisse / Gefäßzugangsthrombosen in der Subgruppe mit höherem Ziel-Hb-Wert bzw. höheren mittleren Hb-Werten.

Protokolländerungen

Die Protokolle beider Studien wurden mehrfach nach Studienbeginn geändert. Es handelte sich dabei um Änderungen, die zeitgleich für beide Studien vorgenommen wurden – mit der Ausnahme einer zusätzlichen Änderung für die Studie CI-0016, mit der eine ESA-Vortherapie der Patientinnen und Patienten als Einschlusskriterium erlaubt wurde. Insgesamt erfolgten während des Studienzeitraums der beiden Studien somit 6 (CI-0016) bzw. 5 (CI-0017) Protokolländerungen, die zwischen den Jahren 2017 und 2019 eingeführt wurden. Die 5 für beide Studien gleichermaßen vorgenommenen Protokolländerungen betrafen unter anderem 2-mal das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Endpunkt Hb-Wert, die Frequenz der Nachbeobachtungsvisiten nach Therapieabbruch (ab 09/2018 dem Übereinkommen von Prüffärztin oder -arzt und Patientin oder Patient freigestellt) und die Verwendung eines Interactive Web Response Systems zur Steuerung der Dosisanpassungen. Die Verwendung dieses Systems wurde ab 01/2018 aufgrund von Fehlfunktionen eingestellt. In Protokolländerungen ab 09/2018 wurde zudem ausdrücklich klargestellt, dass die Nachbeobachtungen für alle Endpunkte bis zum globalen Studienende erfolgen sollten und es wurde die missverständliche Benennung der End of Study-Visite als End of Treatment-Visite korrigiert.

Abweichende Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung in Modul 4 A

In Modul 4 A gibt der pU für alle Endpunkte – mit Ausnahme des Endpunkts Transfusionsfreiheit – als Erhebungszeitraum die Zeit ab Randomisierung bis 4 Wochen nach Ende des Behandlungszeitraums an. Dies stimmt mit den oben beschriebenen Angaben in den Studienunterlagen nicht überein, wonach in den Studien CI-0016 und C-0017 für alle Endpunkte die Nachbeobachtung bis zum globalen Studienende geplant war. Die in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte entsprechen aber den in den Studienunterlagen dargestellten Ergebnissen. Es wird daher für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass sich die in Modul 4 A dargestellten Daten anders als vom pU angegeben auf einen Beobachtungszeitraum bis zum globalen Studienende beziehen. Die Besonderheit der Erhebung bzw. Auswertung des Endpunkts Transfusionsfreiheit ist in Abschnitt I 4.1 beschrieben.

Die abweichende Darstellung in Modul 4 ergibt sich möglicherweise dadurch, dass im Studienprotokoll die Benennung der Visite zum Studienabschluss als „EOT“-Visite (End of treatment) eingeführt wurde. So wurden die Prüffzentren ca. 3 Monate vor Abschluss der Studie über das Datum des globalen Studienendes informiert (basierend auf der Anzahl der MACE in den beiden Studien). Für Patientinnen und Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch die Studienmedikation erhielten, erfolgte daraufhin eine End of Treatment (EOT)-Visite sowie 4 Wochen danach eine Follow-up-Visite. Letztere sollte gleichzeitig den End of Study (EOS)-

Status erheben. Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung bereits vorzeitig beendet hatten, sollten auch nach dem Behandlungsende weiter beobachtet werden. Sie absolvierten die EOT-Visite sowie das daran anknüpfende 4-wöchige Follow-up nach initialem Protokoll auch bei globalem Studienende (und somit nicht direkt nach dem Behandlungsabbruch). Erst nach Protokolländerungen im September 2018 sollte diese EOT-Visite direkt nach Abbruch der Behandlung durchgeführt werden. Nach Ankündigung des globalen Studienendes sollte bei diesen Patientinnen und Patienten dann eine EOS-Visite durchgeführt werden, womit die Studienteilnahme beendet war. Die Visitenfrequenz von Randomisierung bis Studienende war im initialen Protokoll festgelegt. Mit der Protokolländerung im September 2018 galt dieses Schema nur noch für Patientinnen und Patienten unter Therapie, die Visitenfrequenz nach Therapieabbruch wurde der Übereinkunft zwischen behandelnder Ärztin oder behandelndem Arzt und Patientin oder Patient überlassen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Vadadustat	Darbepoetin alfa
	N ^a = 181	N ^a = 188	N ^a = 1777	N ^a = 1777
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (15)	56 (15)	58 (14)	58 (14)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	122 (67)	137 (73)	1167 (66)	1161 (65)
≥ 65 Jahre	59 (33)	51 (27)	610 (34)	616 (35)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	40 / 60	44 / 56	44 / 56
Region, n (%)				
USA	97 (54)	102 (54)	1090 (61)	1086 (61)
EU ^b	26 (14)	16 (9)	254 (14)	281 (16)
Rest der Welt ^c	58 (32)	70 (37)	433 (24)	410 (23)
Hb-Wert zu Baseline [g/dl], MW (SD)	9,4 (1,1)	9,2 (1,1)	10,2 (0,9)	10,2 (0,8)
Hb-Kategorie, n (%)				
< 9,5 g/dl	94 (52)	99 (53)	–	–
≥ 9,5 g/dl	87 (48)	89 (47)	–	–
< 10,0 g/dl	–	–	620 (35)	619 (35)
≥ 10,0 g/dl	–	–	1157 (65)	1158 (65)
ESA-Vorbehandlung, n (%)	92 (51 ^d)	85 (45 ^d)	1765 (99 ^d)	1774 (> 99 ^d)
ESA-Dosierung [I.E./kg/Woche], MW (SD)	154,7 (113,3)	147,5 (115,0)	116,6 (109,4)	111,9 (109,7)
ESA-Dosierung [I.E./kg/Woche], n (%)				
≤ 90	36 (40)	30 (36)	916 (53)	968 (55)
> 90 und < 300	45 (50)	47 (57)	724 (42)	693 (39)
≥ 300	9 (10)	6 (7)	102 (6)	98 (6)
Serum-Ferritin zu Baseline [ng/ml], MW (SD)	469,7 (316,9)	527,8 (401,1)	846,8 (562,7)	840,7 (538,5)
TSAT zu Baseline (%), MW (SD)	31,3 (9,4)	34,2 (12,7)	38,1 (13,4)	37,6 (13,2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen CKD-Diagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,8 (7,8)	4,2 (5,9)	6,7 (6,3)	6,9 (6,7)
Jahre seit Beginn der chronischen Dialyse, MW (SD)	0,1 (0,1)	0,2 (0,3)	4,0 (4,0)	3,9 (4,0)
Ätiologie der CKD, n (%)				
Diabetes	81 (45)	82 (44)	794 (45)	820 (46)
Bluthochdruck	79 (44)	85 (45)	892 (50)	908 (51)
Autoimmun / Glomerulonephritis / Vaskulitis	24 (13)	29 (15)	175 (10)	185 (10)
Interstitielle Nephritis / Pyelonephritis	11 (6)	11 (6)	85 (5)	71 (4)
Zystische /erbliche / kongenitale Erkrankung	7 (4)	8 (4)	69 (4)	63 (4)
Neoplasien / Tumore	0 (0)	1 (< 1)	7 (< 1)	7 (< 1)
Andere	16 (9)	24 (13)	195 (11)	205 (12)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Vadadustat	Darbepoetin alfa
	N ^a = 181	N ^a = 188	N ^a = 1777	N ^a = 1777
Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen, n (%)				
ja	69 (38)	73 (39)	868 (49)	932 (52)
nein	112 (62)	115 (61)	909 (51)	845 (48)
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, n (%)				
ja	16 (9 ^d)	15 (8 ^d)	361 (20 ^d)	368 (21 ^d)
nein	54 (30 ^d)	62 (33 ^d)	990 (56 ^d)	985 (55 ^d)
unbekannt	111 (61 ^d)	111 (59 ^d)	426 (24 ^d)	424 (24 ^d)
Therapieabbruch, n (%)	60 (33,1) ^e	49 (26,1) ^e	899 (50,6) ^f	653 (36,7) ^f
Studienabbruch, n (%)	21 (11,6) ^g	23 (12,2) ^g	352 (19,8) ^h	356 (20,0) ^h
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. EU gemäß Einteilung in der Studie: Deutschland, Italien, Polen, Portugal (in der Studie CI-0016) und zusätzlich Bulgarien, Frankreich, Serbien und das Vereinigte Königreich (in der Studie CI-0017)</p> <p>c. Rest der Welt gemäß Einteilung in der Studie: Argentinien, Brasilien, Mexiko, Republik Korea, Russland Ukraine (in der Studie CI-0016) und zusätzlich Australien, Kanada und Israel (in der Studie CI-0017)</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (11 % vs. 5 %), unerwünschte Ereignisse (8 % vs. 3 %), Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes (6 % vs. 1 %), Nierentransplantation (4 % vs. 6 %), Tod (1 % vs. 6 %), andere Gründe (2 % vs. 5 %). 2 vs. 2 Patientinnen und Patienten haben keine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (12 % vs. 6 %), unerwünschte Ereignisse (6 % vs. 3 %), Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes (5 % vs. 2 %), Nierentransplantation (6 % vs. 5 %), Tod (8 % vs. 10 %), andere Gründe (10 % vs. 10 %). 9 vs. 8 Patientinnen und Patienten haben keine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten.</p> <p>g. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war: Tod (8 % vs. 10 %).</p> <p>h. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war: Tod (15 % vs. 16 %).</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; I.E.: Internationale Einheiten; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TSAT: Transferrinsättigung; w: weiblich</p>				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend ähnlich. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss 58 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in beiden Studien wurde in den USA behandelt, weniger als 15 % in Europa und innerhalb Europas 6 % in Italien, Frankreich, Portugal, Polen, Deutschland oder dem Vereinigten

Königreich. Die Einleitung der dauerhaften Dialyse fand in der Studie CI-0016 im Mittel 0,2 Jahre, in der Studie CI-0017 ca. 4 Jahre vor der Randomisierung statt. Der Hb-Wert zu Beginn der Studienbehandlung betrug in der Studie CI-0016 im Mittel ca. 9,2 g/dl, in CI-0017 ca. 10,2 g/dl.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, lag im Interventionsarm deutlich höher als im Vergleichsarm (Studie CI-0016: 33,1 % vs. 26,1 %; Studie CI-0017: 50,6 % vs. 36,7 %). Die häufigsten benannten Gründe hierfür waren in beiden Studien in absteigender Größe die Entscheidung der Patientin oder des Patienten, unerwünschte Ereignisse und die Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers. Der Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod war selten und betraf jeweils weniger als 4 % der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 9 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und Angaben zur Beobachtungsdauer.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Studie Dauer Studienphase	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat N = 179	Darbepoetin alfa N = 186	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Behandlungsdauer [Wochen]				
Median [Q1; Q3]	45,0 [28,0; 73,1]	50,1 [36,0; 80,1]	56,1 [28,9; 85,4]	72,1 [44,9; 98,7]
Mittelwert (SD)	52,8 (34,4)	59,5 (35,6)	60,1 (37,8)	72,5 (36,6)
Beobachtungsdauer [Wochen]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einmaliger Gabe der Studienmedikation; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Die Behandlungsdauer weist entsprechend der Rate der Therapieabbrüche in beiden Studien deutliche Unterschiede zwischen beiden Armen auf. In der Studie CI-0016 wurde im Vergleichsarm im Median ca. 11 % länger behandelt (Differenz der medianen Behandlungsdauer 5,1 Monate), in der Studie CI-0017 wurde im Vergleichsarm im Median ca. 29 % länger behandelt (Differenz der medianen Behandlungsdauer 16,0 Monate).

Zur Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte liegen in Modul 4 A keine Informationen vor. Wie oben beschrieben finden sich widersprüchliche Angaben zur geplanten Beobachtungsdauer zwischen dem Studienprotokoll und Modul 4 A. In Modul 4 A wird die Beobachtungsdauer für alle Endpunkte – außer für den Endpunkt Transfusionsfreiheit – als gekoppelt an die Behandlungsdauer angegeben. Im Gegensatz dazu war laut Studienprotokoll für alle Endpunkte eine feste geplante Beobachtungsdauer (bis zum globalen Studienende)

unabhängig von der Behandlungsdauer vorgesehen. Aufgrund gleicher Ergebnisse zwischen Modul 4 A und Studienbericht wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass sich die Angaben in Modul 4 A auf den gesamten Studienzeitraum beziehen.

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit gibt der pU in Modul 4 A – anders als für alle weiteren Endpunkte – einen Erhebungszeitraum von Woche 0 bis Woche 52 an. Laut Angaben in den Studienprotokollen der Studien CI-0016 und CI-0017 sollte die Gabe von Transfusionen in der Tat bis Woche 52 dokumentiert werden. Es ist jedoch anzumerken, dass in die Auswertung des Endpunkts gemäß den Angaben in den Studienunterlagen lediglich die Ergebnisse bis zum Therapieabbruch der Patientinnen und Patienten eingingen. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse stimmen mit den in den Studienunterlagen dargestellten Ergebnisse überein. Es ist daher davon auszugehen, dass die Daten zum Endpunkt Transfusionsfreiheit in Modul 4 A – anders als vom pU angegeben – nur den Zeitraum bis zum Therapieabbruch umfassen. Wie in Tabelle 9 angegeben, lag für die Patientinnen und Patienten im Vadadustat-Arm im Vergleich zum Darbepoetin alfa-Arm eine kürzere Behandlungsdauer vor. Die sich daraus ergebende Konsequenz wird in Abschnitt I 4.1 beschrieben.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017

Die Studien CI-0016 und CI-0017 sind jeweils relevant hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Beide Studien wurden vom gleichen pU gemeinsam geplant, im gleichen Zeitraum parallel durchgeführt (> 90 % der Investigatoren der Studie CI-0016 waren auch Investigatoren der Studie CI-0017) und nach einem gemeinsamen SAP ausgewertet. Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben bestehen zwischen den Studien wenige Protokollunterschiede, die jeweils die eingeschlossene Patientenpopulation betreffen. Während die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen) untersucht, schloss die Studie CI-0016 Patientinnen und Patienten mit Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse ein. Diese Unterschiede werden nicht als so gravierend eingestuft, als dass sie einer metanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien grundsätzlich entgegenstehen. Es bestehen jedoch Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien. Diese ergeben sich insbesondere aufgrund der studienübergreifenden statistischen Planung für den zentralen Endpunkt MACE bei gleichzeitig geringer Größe der Studie CI-0016. Diese Einschränkungen werden bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CI-0016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CI-0017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zur Abschätzung der Übertragbarkeit des Durchschnittsalters, der Geschlechterverteilung sowie der Verteilung des Dialysetyps zieht der pU die Daten des IQTIG Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse [20] heran. Der pU weist darauf hin, dass im Rahmen des herangezogenen Berichts alle dialysepflichtigen CKD-Patientinnen und -Patienten betrachtet wurden, wobei keine nähere Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie erfolgt sei. Aufgrund des hohen Anteils dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten von etwa 83 %, welche eine ESA-Therapie erhalten und somit gemäß Zulassung eine symptomatische Anämie aufweisen müssen, stellen die genannten Daten aus Sicht des pU dennoch eine valide Informationsgrundlage dar. Alle betrachteten Charakteristika entsprachen gemäß pU hinreichend der deutschen Versorgungsrealität.

Neben der Studienpopulation ist aus Sicht des pU ebenfalls die im Rahmen der Studien CI-0016 und CI-0017 eingesetzte Medikation auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar. Zwar würden sich die Empfehlungen hinsichtlich der Ziel-Hb-Werte und damit auch der Algorithmen zur Dosisanpassung von Vadadustat und Darbepoetin alfa in Europa und den USA unterscheiden, jedoch erfüllen die Studien nach Einschätzung des pU die daraus hervorgehenden Vorgaben der European Medicines Agency (EMA), nach denen mindestens 30 bis 40 % der Patientinnen und Patienten gemäß der europäischen Summary of product

characteristics (SmPC) behandelt werden sollten. In der Studie CI-0016 seien 53,9 % der Patientinnen und Patienten gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen und 46,1 % gemäß der europäischen SmPC behandelt worden. In der Studie CI-0017 seien 61,2 % der Patientinnen und Patienten gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen und 38,8 % gemäß der europäischen SmPC behandelt worden. Infolgedessen sind aus Sicht des pU die Studienergebnisse gemäß den Anforderungen der EMA als repräsentativ für die EU anzusehen. Darüber merkt der pU an, dass sich der Ziel-Hb-Wertbereich in den USA mit 10,0 bis 11,0 g/dl innerhalb des europäischen Ziel-Hb-Wertbereiches von 10,0 bis 12,0 g/dl befinde. Demgemäß könne aus europäischer Sicht eine Untertherapie der gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen behandelten Studienteilnehmer ausgeschlossen werden. Zudem zeigen die in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Modul 4 A dargestellten Subgruppenergebnisse nach Region bzw. Ziel-Hb-Wert aus Sicht des pU nur vereinzelt Heterogenität. Somit könne die allgemeine Versorgungssituation der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als vergleichbar zur Versorgungssituation in Europa bzw. Deutschland angesehen werden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch weiter oben in diesem Abschnitt (Darstellung der regional unterschiedlichen Vorgaben zum Ziel-Hb-Wert) sowie in Abschnitt I 4.1 (Anmerkungen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit).

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Transfusionsfreiheit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten
 - kardiovaskulärer Tod
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt
 - nicht tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Thromboembolische Ereignisse, kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten
 - arterielle Thrombose
 - tiefe Venenthrombose
 - Lungenembolie
 - Gefäßzugangsthrombose
 - Lebertoxizität (SUEs, Standardised MedDRA Query [SMQ])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Transfusionsfreiheit ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	MACE ^d	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Thromboembolische Ereignisse ^e	Lebertoxizität (SUEs, SMQ ^f)	Weitere spezifische UEs ^g
CI-0016	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CI-0017	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsauswertung, als Teil des kombinierten Endpunkts MACE, erhoben.

b. Der Endpunkt war im Protokoll definiert als Transfusionsfreiheit von Baseline bis Woche 52. In die Auswertungen ging aber nur der Zeitraum bis zum Therapieabbruch ein.

c. Eine Verschlechterung der Anämie wurde in den Studien nicht als UE gewertet, es sei denn, die Verschlechterung der Anämie war auf eine andere Ursache als die CKD zurückzuführen.

d. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungscommittee

e. bestehend aus den Einzelereignissen: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungscommittee

f. operationalisiert als Comprehensive SMQ broad

g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Herzerkrankungen (SOC, SUE), Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE), Harnwegsinfektion (PT, SUE) und Gemütszustand verändert (PT, SUE).

h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Textabschnitt

i. Es wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

CKD: chronische Nierenerkrankung; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu den Endpunkten

Auswertungen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Hb-Mindestwerts ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei einer gleichzeitigen Freiheit von Transfusionen erreicht werden soll. Langfristige Folgekomplikationen der Transfusionsgabe, insbesondere die Symptome chronischer Eisenüberladung, sind im Rahmen der üblichen Studiendauer in der Regel nicht erfassbar.

Wegen der Bedeutung dieser Folgekomplikationen wird eine Vermeidung von Transfusionen als patientenrelevant erachtet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann es durch Transfusionen zudem zur Bildung von Alloantikörpern kommen, die eine häufig indizierte Nierentransplantation erschweren. Demgegenüber können und sollten Aspekte der (anämiebedingten) Symptomatik (z. B. Fatigue) und Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (Belastungen durch Transfusionstherapie) im Rahmen klinischer Studien direkt über patientenberichtete Endpunkte abgebildet werden.

In den Studie CI-0016 und CI-0017 sollten sich die Prüferinnen und Prüfer bei der Entscheidung, ob bei einer Studienteilnehmerin oder einem Studienteilnehmer eine Transfusion vorgenommen werden soll, nach den Transfusionsrichtlinien ihrer jeweiligen Einrichtung richten. Im Allgemeinen sollte bei einem akuten oder schweren Blutverlust eine Erythrozytentransfusion verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt war. In weniger schwerwiegenden Fällen, in denen jedoch eine Verschlimmerung der Anämie oder mäßige bis schwere Symptome einer Anämie auftraten, waren Erythrozytentransfusionen nach dem Ermessen der Prüferin oder des Prüfers bei medizinischer Notwendigkeit zulässig. Die Gründe für eine Erythrozytentransfusion sollten im entsprechenden Case Report Form (CRF) festgehalten werden. Den Studienunterlagen ist dabei nicht zu entnehmen, ob eine einheitliche Richtlinie mit Kriterien (z. B. zu Laborparametern oder Symptomen) vorlag. Aus den fehlenden Kriterien zur Gabe von Transfusionen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Der pU legt in Modul 4 A Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit vor, in die nach seinen Angaben der Anteil an Patientinnen und Patienten eingeht, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben.

Wie oben bereits beschrieben geht aus dem Studienprotokoll hervor, dass Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats unabhängig vom Zeitpunkt des Therapieabbruchs bis zum Ende der Studie aufgezeichnet wurden. In den prädefinierten Auswertungen wurden jedoch nur Transfusionen bis Woche 52 betrachtet. In die in den Studienunterlagen vorgelegten Analysen gehen zudem nur Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats bis zum Therapieabbruch ein. Dies bedeutet, dass Patientinnen und Patienten, die nach ihrem Therapieabbruch eine Transfusion erhalten haben, dennoch als transfusionsfrei gezählt werden, ein Zusammenhang zwischen Abbruch und späterer Transfusion aber nicht ausgeschlossen werden kann. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Darüber hinaus war die Beobachtungsdauer des Endpunkts im Vadadustat-Arm deutlich kürzer als im Darbepoetin alfa-Arm (siehe Tabelle 9), sodass im Vadadustat-Arm ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatte, eine Transfusionsfreiheit über den kürzer betrachteten Zeitraum zu erreichen, als im Darbepoetin alfa-Arm. Erforderlich sind Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit

Transfusionsfreiheit, in die die vollständige Beobachtung auch nach Behandlungsabbruch eingehen. Eine vollständige Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt Transfusionsfreiheit ist insbesondere erforderlich, da auf Basis der in den Studienunterlagen für diesen Endpunkt berichteten Ereigniszeitanalysen für das Gegenereignis (Zeit bis zur ersten Transfusion) nicht auszuschließen ist, dass sich bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums ein Nachteil für den Interventionsarm ergeben könnte. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind neben der vollständigen Auswertung auch Angaben zur Beobachtungsdauer je Arm erforderlich, da unklar ist, inwieweit unterschiedliche Beobachtungsdauern vorliegen und ob deswegen ggf. Ereigniszeitanalysen erforderlich sind (siehe Abschnitt I 3.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien CI-0016 und CI-0017 nicht erhoben.

Subjektive Komponente der Definition von SUEs in den Studienprotokollen

In der Operationalisierung des Endpunkts SUEs führt der pU in den Protokollen zu beiden vorgelegten Studien alle qualifizierenden Ereignisse der standardisierten Definition der International Conference on Harmonisation [21] auf, ergänzt diese aber insbesondere um folgenden Punkt. So war in der Studie vorgegeben, dass als schwerwiegend auch jedes andere Ereignis galt, das die Prüferärztin oder der Prüferarzt oder der Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, sollte das Ereignis als SUE eingestuft werden. Dieser Punkt erlaubt eine subjektive Einteilung eines UE als SUE sowohl durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt als auch durch den Sponsor. In der Angabe des Grundes für die Klassifikation eines UEs als SUE konnte im CRF die Spezifikation „Other“ markiert werden, die diese subjektive Komponente umfasste. Um wie viele Ereignisse es sich hierbei handelt ist aus dem Dossier nicht ersichtlich. Die Unsicherheit, die sich aufgrund der SUE-Definition in der Studie für die Interpretation der Ergebnisse ergibt, wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieser Endpunkte beschrieben (Abschnitt I 4.2).

Eine weitere Unsicherheit hinsichtlich der Erhebung von UEs insgesamt ergibt sich aus den Vorgaben im Protokoll zur Nachbeobachtung der Endpunkte nach Abbruch der Behandlung. Im ursprünglichen Protokoll war vorgesehen, dass auch nach vorzeitigem Behandlungsende alle geplanten Visiten wahrgenommen werden sollten. Mit Protokolländerungen im September 2018 wurde die Visitenfrequenz und die Befunderhebungen nach vorzeitigem Behandlungsende der Absprache zwischen der Prüferärztin oder dem Prüferarzt und der Patientin oder dem Patienten überlassen. Die End of Study (EOS)-Visite war für alle Patientinnen und Patienten weiterhin fest vorgesehen. Die gleichförmige und vollständige Erhebung von UEs in

beiden Armen war unter den beschriebenen Vorgaben nach Protokolländerung nicht sicher gewährleistet.

MACE, thromboembolische Ereignisse und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Die in den beiden Studien CI-0016 und CI-0017 als MACE-Endpunkte zusammengefassten Endpunkte dienen der Erfassung des speziellen kardiovaskulären Risikoprofils der Studienmedikation im Interventions- und Vergleichsarm. Alle Ereignisse zu diesen Endpunkten und Komponenten wurden durch ein verblindetes Komitee (Endpoint Adjudication Committee) adjudiziert.

Die MACE-Endpunkte waren in den beiden Studien CI-0016 und CI-0017 als kombinierte Endpunkte mit verschiedenen Einzelkomponenten definiert. Der 3-Komponenten-MACE mit den Komponente Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall war ein primärer Endpunkt der Studien und wurde dort kurz „MACE“ benannt. Der „kardiovaskuläre MACE“ war ein weiterer 3-Komponenten-Endpunkt in den Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall eingingen.

In beiden Studien wird zudem ein erweiterter 5-Komponenten-MACE erhoben, in dem neben den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall zusätzlich die beiden Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse betrachtet wurden.

Die thromboembolischen Ereignisse wiederum setzten sich aus den Unterkomponenten arterielle Thrombosen, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Gefäßzugangsthrombosen zusammen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird zur Abbildung der kardiovaskulären Ereignisse der kardiovaskuläre MACE (Tod aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) herangezogen und in der Dossierbewertung kurz MACE genannt. Thromboembolische Ereignisse und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz werden ebenfalls herangezogen und separat betrachtet.

Lebertoxizität

Die Beobachtung von Lebertoxizität wird im Risk Management Program der EMA für Vadadustat im Rahmen der europäischen Zulassung beauftragt. In den vorgelegten Studien wurde der Endpunkt Lebertoxizität durch eine im SAP spezifizierte Comprehensive SMQ operationalisiert.

Weitere spezifische UEs

Die Kommentare oben zu SUEs finden je nach Ausprägung auch Anwendung für Endpunkte der Kategorie weitere spezifische UEs.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamt mortalität ^a	Transfusionsfreiheit ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	MACE ^d	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Thromboembolische Ereignisse ^e	Lebertoxizität (SUEs, SMQ ^f)	Weitere spezifische UEs ^g
CI-0016	N	N	– ^h	– ⁱ	H ^j	H ^k	N	N	N	H ^j	H ^j
CI-0017	N	N	– ^h	– ⁱ	H ^j	H ^k	N	N	N	H ^j	H ^j

a. Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsauswertung, als Teil des kombinierten Endpunkts MACE, erhoben.

b. Der Endpunkt war im Protokoll definiert als Transfusionsfreiheit von Baseline bis Woche 52. In die Auswertungen ging aber nur der Zeitraum bis zum Therapieabbruch ein.

c. Eine Verschlechterung der Anämie wurde in den Studien nicht als UE gewertet, es sei denn, die Verschlechterung der Anämie war auf eine andere Ursache als die CKD zurückzuführen.

d. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee

e. bestehend aus den Einzelereignissen: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee

f. operationalisiert als Comprehensive SMQ broad

g. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Herzerkrankungen (SOC, SUEs), Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUEs), Harnwegsinfektion (PT, SUEs) und Gemütszustand verändert (PT, SUEs).

h. keine geeigneten Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

i. Es wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

j. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Einstufung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (siehe Abschnitt I 4.1) und Unsicherheiten in der Nachbeobachtung

k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CKD: chronische Nierenerkrankung; H: hoch; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieses Endpunkts.

Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist zum einen die in beiden vorgelegten Studien eigene, subjektive Endpunktdefinition, zum anderen die in Abschnitt I 4.1 beschriebene Unsicherheit in der Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch, die auch die Erhebung von SUEs beeinflussen kann.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt.

Auswertungen für die Endpunkte Lebertoxizität und die ausgewählten spezifischen UEs werden ausschließlich auf Ebene von SUEs herangezogen. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien (gemeinsame Studienkonzeption, parallele Durchführung und kombinierte Auswertung beider Studien insbesondere mit der Verknüpfung beider Studien durch ein studienübergreifendes Kriterium als Definition des Studienendes bei gleichzeitig geringer Größe der Studie CI-0016). Die zur Ableitung eines Belegs notwendige Bestätigung (Replikation) von Ergebnissen durch eine zweite Studie ist in dieser Situation daher grundsätzlich nicht gegeben. Die mittels einer Metaanalyse erreichbare Aussagesicherheit (Beleg) ist somit in der vorliegenden Situation reduziert.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse kann somit im Rahmen der Metaanalyse beider vorgelegter Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen geringeren Schaden, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität sind in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
CI-0016	179	n. e. 15 (8,4)	186	n. e. 20 (10,8)	0,78 [0,39; 1,56]; 0,512
CI-0017	1768	n. e. 276 (15,6)	1769	n. e. 290 (16,4)	0,96 [0,82; 1,14]; 0,581
gesamt					0,95 [0,81; 1,12]; 0,488 ^b
<p>a. HR und 95 %-KI aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Die Analysen sind jeweils stratifiziert nach geographischer Region (USA / EU / Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I / II oder III), Hb-Wert zu Baseline, Geschlecht (männlich / weiblich), Alter (> 65 / ≤ 65 Jahre), Abstammung (weiß / andere), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja / nein) und Vorliegen von Diabetes mellitus (ja / nein)</p> <p>b. IPD-Metaanalyse: HR und 95 %-KI aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: wie für die Einzelstudien, zusätzlich stratifiziert nach Studie</p> <p>EU: europäische Union; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NYHA: New York Heart Association; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Transfusionsfreiheit	keine geeigneten Daten ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
CI-0016	179	150 (83,8)	186	159 (85,5)	–
CI-0017	1768	1562 (88,3)	1769	1580 (89,3)	–
SUEs					
CI-0016	179	89 (49,7)	186	105 (56,5)	0,87 [0,71; 1,05]; 0,151 ^c
CI-0017	1768	973 (55,0)	1769	1032 (58,3)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,029 ^c
gesamt					0,93 [0,89; 0,99]; 0,013 ^d
Abbruch wegen UEs					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	2 (1,1)	2,60 [0,50; 13,60]; 0,242 ^c
CI-0017	1768	91 (5,2)	1769	20 (1,1)	4,50 [2,79; 7,26]; < 0,001 ^c
gesamt					4,31 [2,72; 6,83]; < 0,001 ^d
MACE ^e					
CI-0016	179	16 (8,9)	186	14 (7,5)	1,19 [0,60; 2,36]; 0,712
CI-0017	1768	209 (11,8)	1769	228 (12,9)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,530
gesamt					0,93 [0,79; 1,11]; 0,421 ^f
kardiovaskuläre Mortalität ^g					
CI-0016	179	9 (5,0)	186	10 (5,4)	0,94 [0,39; 2,25]; 0,897
CI-0017	1768	141 (8,0)	1769	150 (8,5)	0,94 [0,75; 1,17]; 0,683
gesamt					0,94 [0,76; 1,16]; 0,572 ^f
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^g					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	3 (1,6)	1,73 [0,42; 7,14]; 0,533
CI-0017	1768	77 (4,4)	1769	85 (4,8)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,533
gesamt					0,93 [0,70; 1,25]; 0,649 ^f
nicht tödlicher Schlaganfall ^g					
CI-0016	179	4 (2,2)	186	3 (1,6)	1,39 [0,31; 6,10]; 0,720
CI-0017	1768	28 (1,6)	1769	40 (2,3)	0,70 [0,43; 1,13]; 0,147
gesamt					0,75 [0,48; 1,18]; 0,208 ^f
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
CI-0016	179	11 (6,1)	186	7 (3,8)	1,63 [0,65; 4,12]; 0,310

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CI-0017	1768	73 (4,1)	1769	82 (4,6)	0,89 [0,65; 1,21]; 0,533
gesamt					0,95 [0,71; 1,27]; 0,720 ^f
thromboembolische Ereignisse ^h					
CI-0016	179	7 (3,9)	186	13 (7,0)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,247
CI-0017	1768	162 (9,2)	1769	135 (7,6)	1,20 [0,96; 1,49]; 0,103
gesamt					1,15 [0,93; 1,42]; 0,209 ^f
arterielle Thrombose					
CI-0016	179	0 (0)	186	0 (0)	–
CI-0017	1768	7 (0,4)	1769	4 (0,2)	1,75 [0,51; 5,97]; 0,530
tiefe Venenthrombose					
CI-0016	179	0 (0)	186	3 (1,6)	0,15 [0,01; 2,85]; 0,097
CI-0017	1768	15 (0,8)	1769	17 (1,0)	0,88 [0,44; 1,76]; 0,794
gesamt					0,76 [0,39; 1,47]; 0,412 ^f
Lungenembolie					
CI-0016	179	0 (0)	186	1 (0,5)	0,35 [0,01; 8,45]; 0,515
CI-0017	1768	5 (0,3)	1769	8 (0,5)	0,63 [0,20; 1,91]; 0,530
gesamt					0,58 [0,20; 1,66]; 0,312 ^f
Gefäßzugangsthrombose					
CI-0016	179	7 (3,9)	186	9 (4,8)	0,81 [0,31; 2,12]; 0,712
CI-0017	1768	139 (7,9)	1769	111 (6,3)	1,25 [0,98; 1,59]; 0,071
gesamt					1,22 [0,97; 1,54]; 0,094 ^f
Lebertoxizität (SMQ, SUE) ⁱ					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	6 (3,2)	0,94 [0,27; 3,30]; 0,926 ^c
CI-0017	1768	45 (2,5)	1769	46 (2,6)	0,98 [0,65; 1,46]; 0,906 ^c
Gesamt					0,97 [0,66; 1,43]; 0,888 ^d
Herzerkrankungen (SOC, SUE)					
CI-0016	179	23 (12,8)	186	25 (13,4)	0,96 [0,56; 1,62]; 0,878 ^j
CI-0017	1768	296 (16,7)	1769	353 (20,0)	0,84 [0,73; 0,96]; 0,015 ^j
gesamt					0,85 [0,74; 0,97]; 0,015 ^d
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)					
CI-0016	179	2 (1,1)	186	4 (2,2)	0,52 [0,10; 2,80]; 0,533
CI-0017	1768	38 (2,1)	1769	58 (3,3)	0,66 [0,44; 0,98]; 0,049 ^j
gesamt					0,65 [0,44; 0,96]; 0,030 ^d

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Harnwegsinfektion (PT, SUE)					
CI-0016	179	2 (1,1)	186	1 (0,5)	2,08 [0,19; 22,72]; 0,600
CI-0017	1768	15 (0,8)	1769	32 (1,8)	0,47 [0,25; 0,86]; 0,018 ^j
gesamt					0,51 [0,28; 0,93]; 0,027 ^d
Gemütszustand verändert (PT, SUE)					
CI-0016	179	0 (0)	186	2 (1,1)	0,21 [0,01; 4,30]; 0,225
CI-0017	1768	11 (0,6)	1769	23 (1,3)	0,48 [0,23; 0,98]; 0,056 ^j
gesamt					0,46 [0,23; 0,92]; 0,028 ^d
<p>a. Sofern nicht anders angegeben: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b. keine geeigneten Daten vorhanden; Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. RR: stratifiziert nach geographischer Region (USA / EU / Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I / II oder III), Hb-Wert zu Baseline (< 9,5 / ≥ 9,5 g/dl in der Studie CI-0016 bzw. < 10,0 / ≥ 10,0 g/dl in der Studie CI-0017), KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>d. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation</p> <p>e. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee</p> <p>f. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>g. berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.</p> <p>h. bestehend aus den Komponenten: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose, nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee</p> <p>i. operationalisiert als Comprehensive SMQ broad</p> <p>j. RR: unstratifiziert, KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Fisher-Test</p> <p>Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf oder für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse

Für die Endpunkte MACE (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignisse (bestehend aus den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangstherapie) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren

oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Lebertoxizität

Für den Endpunkt Lebertoxizität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (SOC, SUE), gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE), Harnwegsinfektion (PT, SUE) und Gemütszustand verändert (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gemütszustand verändert (PT, SUEs) liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hb-Wert zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $< 10,0$ g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vadadustat. Für Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline $\geq 10,0$ g/dl zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt I 4.4 (Tabelle 15).

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Hb-Wert zu Baseline ($< 10,0$ g/dl vs. $\geq 10,0$ g/dl)

Neben den Subgruppenmerkmalen Alter und Geschlecht wurde zusätzlich das Merkmal Hb-Wert zu Baseline herangezogen. Ein Hb-Wert unter der Grenze von $10,0$ g/dl ist nach den Kriterien der CTCAE [16] als symptomatisch und behandlungsbedürftig einzustufen, daher wurde dieses Merkmal herangezogen, um näherungsweise den Schweregrad der Erkrankung abzubilden.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Endpunkt Merkmal	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	
	Studie Subgruppe	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a
Nebenwirkungen						
Gemütszustand verändert (PT, SUE)						
Hb-Wert zu Baseline						
gesamt						
< 10,0 g/dl	742	0 (0)	758	14 (1,8)	0,10 [0,01; 0,84]	0,034
≥ 10,0 g/dl	1205	11 (0,9)	1197	11 (0,9)	1,00 [0,44; 2,29]	0,991
Interaktion:						0,048 ^b
a. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation						
b. keine Angabe zur Methodik in den Studienunterlagen; vermutlich Cochran's Q-Test						
Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis;						
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT:						
randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Gemütszustand verändert (PT, SUE)

Für den Endpunkt Gemütszustand verändert (PT, SUE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hb-Wert zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $< 10,0$ g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vadadustat. Für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $\geq 10,0$ g/dl zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $< 10,0$ g/dl ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Die Einordnung des Schweregrades der UEs, die zu einem Abbruch geführt haben ist wegen der fehlenden validen Graduierung nicht möglich. Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zu. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass < 40 % der UEs, die zum Abbruch führten, vom pU als schwerwiegend eingeschätzt wurden. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,81; 1,12] p = 0,488	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsfreiheit	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Endpunkte erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	49,7 %–55,0 % vs. 56,5 %–58,3 % RR: 0,93 [0,89; 0,99] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	2,8 %–5,2 % vs. 1,1 %–1,1 % RR: 4,31 [2,72; 6,83] RR: 0,23 [0,15; 0,37] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
MACE ^d	8,9 %–11,8 % vs. 7,5 %–12,9 % RR: 0,93 [0,79; 1,11] p = 0,421	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	4,1 %–6,1 % vs. 3,8 %–4,6 % RR: 0,95 [0,71; 1,27] p = 0,720	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
thromboembolische Ereignisse ^f	3,9 %–9,2 % vs. 7,0 %–7,6 % RR: 1,15 [0,93; 1,42] p = 0,209	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Lebertoxizität (SMQ, SUE)	2,5 %–2,8 % vs. 2,6 %–3,2 % RR: 0,97 [0,66; 1,43] p = 0,888	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	12,8 %–16,7 % vs. 13,4 %–20,0 % RR: 0,85 [0,74; 0,97] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)	1,1 %–2,1 % vs. 2,2 %–3,3 % RR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Harnwegsinfektion (PT, SUE)	0,8 %–1,1 % vs. 0,5 %–1,8 % RR: 0,51 [0,28; 0,93] p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gemütszustand verändert (PT, SUE)		
Hb-Wert zu Baseline ^c		
< 10,0 g/dl	0 % vs. 1,8 % RR: 0,10 [0,01; 0,84] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 10,0 g/dl	0,9 % vs. 0,9 % RR: 1,00 [0,44; 2,29] p = 0,991	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee</p> <p>e. Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.</p> <p>f. bestehend aus den Komponenten: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose, nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee</p> <p>g. Das Subgruppenmerkmal Hb-Wert zu Baseline mit dem Trennwert 10 g/dl wurde nur für die gepoolten Daten der Patientinnen und Patienten in beiden Studien ausgewertet, nicht jedoch getrennt pro Studie.</p> <p>Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ Spezifische UEs (SUEs): <ul style="list-style-type: none"> - Herzerkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Harnwegsinfektion: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Gemütszustand verändert: <ul style="list-style-type: none"> Hb-Wert zu Baseline < 10,0 g/dl: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zu der Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor, Daten zur Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
Hb: Hämoglobin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis;	

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte für den Endpunkt SUEs und Unterkategorien von SUEs auf der Ebene von SOCs und PTs sowie ein negativer Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs für Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Möglichkeit der Beurteilung eines Effektes auf Nutzenseite ist somit in der vorliegenden Bewertung stark eingeschränkt.

In der Zusammenschau gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darbepoetin alfa oder ▪ Epoetin alfa oder ▪ Epoetin beta oder ▪ Epoetin theta oder ▪ Epoetin zeta oder ▪ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen sind. Des Weiteren sind die Angaben der jeweiligen Fachinformation und die Besonderheiten des deutschen Versorgungskontextes zu berücksichtigen.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen sieht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Nangaku M, Kondo K, Ueta K et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(9): 1731-1741. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab055>.
3. Akebia Therapeutics. Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat Once Daily (QD) and Three Times Weekly (TIW) for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting From Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313153>.
4. Akebia Therapeutics. Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the correction or maintenance treatment of anaemia in subjects with incident dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO2VATE – CORRECTION/CONVERSION); study AKB-6548-CI-0016; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Akebia Therapeutics. Major adverse cardiovascular events report for the INNO2VATE studies in dialysis-dependend subjects [unveröffentlicht]. 2021.
6. Akebia Therapeutics. Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Participants With Incident Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02865850>.
7. Akebia Therapeutics. Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Subjects with Incident Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CORRECTION/CONVERSION) [online]. [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000838-21>.
8. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021; 384(17): 1601-1612. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025956>.

9. Akebia Therapeutics. Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the maintenance treatment of anaemia in subjects with dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO2VATE – CONVERSION); study AKB-6548-CI-0017; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
10. Akebia Therapeutics. Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Participants With Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02892149>.
11. Akebia Therapeutics. Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects with Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CONVERSION) [online]. [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001360-11>.
12. Medice Arzneimittel Pütter. Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. AMGEN. Aranesp 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Janssen-Cilag. ERYPO FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml [online]. 2021 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Roche. MIRCERA [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
17. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs; Biologic License Application (BLA): 103951; Company: AMGEN [online]. [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103951>.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2012; 2: 279–335.
19. Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Dialysestandard [online]. 2022 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html?>

20. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse [online]. 2020 [Zugriff: 16.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5112/2020-08-05_IQTIG-Jahresbericht-2019_inkl-Bewertung.pdf.

21. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2A [online]. 1994 [Zugriff: 21.08.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Vadadustat

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(vadadustat OR AKB-6548) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vadadustat* OR AKB-6548 OR AKB6548 OR (AKB 6548)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität

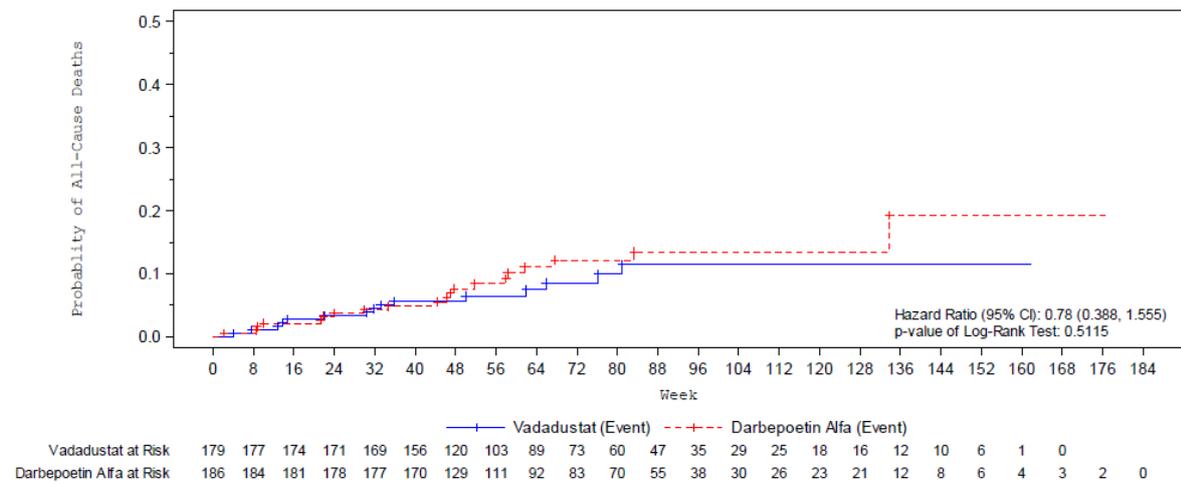


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache, Studie CI-0016

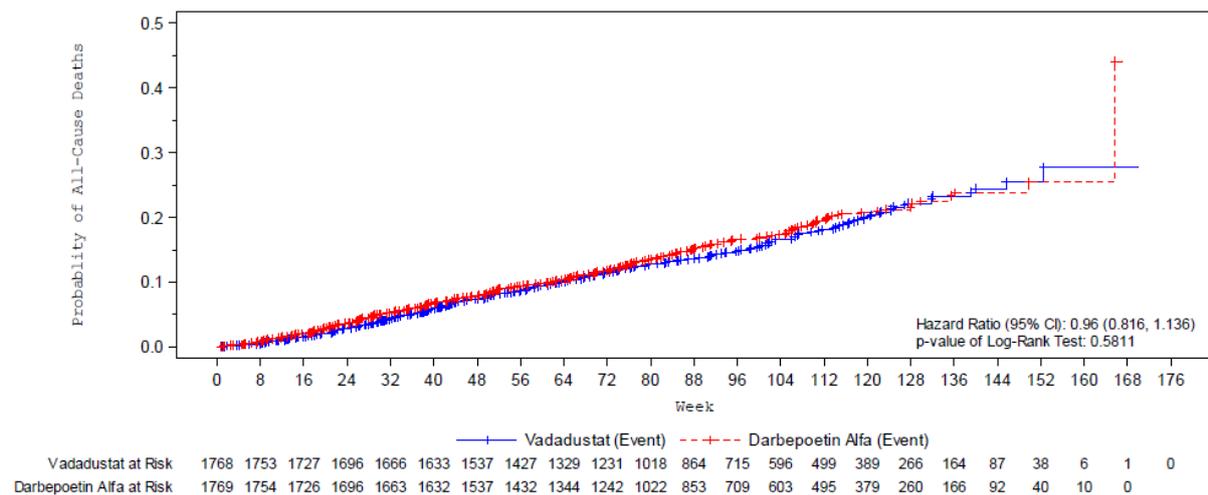


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache, Studie CI-0017

I Anhang C Ergebnisse zu Subgruppen bezüglich des Merkmals Ziel-Hb-Wert

Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Thromboembolische Ereignisse						
Ziel-Hb-Wert						
CI-0016						
10,0–11,0 g/dl (USA)	96	4 (4,2)	100	3 (3,0)	1,39 [0,32; 6,04]	0,719
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)	83	3 (3,6)	86	10 (11,6)	0,31 [0,09; 1,09]	0,054
					Interaktion:	0,128 ^b
CI-0017						
10,0–11,0 g/dl (USA)	1084	133 (12,3)	1081	96 (8,9)	1,38 [1,08; 1,77]	0,011
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)	684	29 (4,2)	688	39 (5,7)	0,75 [0,47; 1,20]	0,248
					Interaktion:	0,023 ^b
gesamt						
10,0–11,0 g/dl (USA)					1,38 [1,08; 1,77] ^c	0,010 ^c
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					0,67 [0,43; 1,04] ^c	0,076 ^c
					Interaktion:	0,005 ^b

Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Gefäßzugangsthrombose						
Ziel-Hb-Wert						
CI-0016						
10,0–11,0 g/dl (USA)	96	4 (4,2)	100	2 (2,0)	2,08 [0,39; 11,11]	0,531
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)	83	3 (3,6)	86	7 (8,1)	0,44 [0,12; 1,66]	0,245
					Interaktion:	0,155 ^b
CI-0017						
10,0–11,0 g/dl (USA)	1084	115 (10,6)	1081	77 (7,1)	1,49 [1,13; 1,96]	0,005
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)	684	24 (3,5)	688	34 (4,9)	0,71 [0,43; 1,18]	0,248
					Interaktion:	0,012 ^b
gesamt						
10,0–11,0 g/dl (USA)					1,50 [1,14; 1,97] ^c	0,003 ^c
10,0–12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					0,67 [0,41; 1,08] ^c	0,097 ^c
					Interaktion:	0,004 ^b
a. Sofern nicht anders angegeben: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]).						
b. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)						
Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0016 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 179	Darbepoetin alfa N = 186
CI-0016		
Gesamtrate UEs	150 (83,8)	159 (85,5)
Herzerkrankungen	37 (20,7)	38 (20,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (8,9)	17 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (34,1)	63 (33,9)
Diarrhoe	18 (10,1)	18 (9,7)
Obstipation	3 (1,7)	13 (7,0)
Übelkeit	14 (7,8)	13 (7,0)
Erbrechen	13 (7,3)	10 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (21,2)	28 (15,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,7)	11 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73 (40,8)	98 (52,7)
Harnwegsinfektion	11 (6,2)	16 (8,6)
Pneumonie	13 (7,3)	15 (8,1)
Nasopharyngitis	10 (5,6)	8 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (34,6)	67 (36,0)
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	6 (3,4)	10 (5,4)
Dialysebedingte Komplikation	8 (4,5)	11 (5,9)
Sturz	11 (6,2)	9 (4,8)
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	11 (6,2)	12 (6,4)
Untersuchungen	12 (6,7)	18 (9,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (25,1)	56 (30,1)
Überwässerung	13 (7,3)	6 (3,2)
Hyperkaliämie	8 (4,5)	10 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (17,9)	30 (16,1)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (19,0)	35 (18,8)
Kopfschmerz	8 (4,5)	11 (5,9)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (6,7)	19 (10,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (3,4)	14 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (20,7)	34 (18,3)
Dyspnoe	13 (7,3)	10 (5,4)
Husten	11 (6,2)	5 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (10,1)	29 (15,6)
Pruritus	2 (1,1)	10 (5,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbeпоetin alfa, Studie CI-0016 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 179	Darbeпоetin alfa N = 186
SOC^b		
PT^b		
Gefäßerkrankungen	48 (26,8)	58 (31,2)
Hypertonie	29 (16,2)	24 (12,9)
Hypotonie	7 (3,9)	16 (8,6)
Endokrine Erkrankungen	10 (5,6)	6 (3,2)
Augenerkrankungen	12 (6,7)	10 (5,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten		
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbeпоetin alfa, Studie CI-0016

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 179	Darbeпоetin alfa N = 186
SOC^b		
PT^b		
CI-0016		
Gesamtrate SUEs	89 (49,7)	105 (56,5)
Herzerkrankungen	23 (12,8)	25 (13,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,2)	22 (11,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (22,9)	46 (24,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (10,1)	18 (9,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (7,8)	11 (5,9)
Überwässerung	10 (5,6)	2 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (8,4)	10 (5,4)
Gefäßerkrankungen	16 (8,9)	18 (9,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten		
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0016

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 179	Darbepoetin alfa N = 186
CI-0016		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	5 (2,8)	2 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	0 (0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,1)	0 (0)
Asthenie	2 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Zellulitis	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,5)
Akutes Lungenödem	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,5)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,5)
Alopezie	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
CI-0017		
Gesamtrate UEs	1562 (88,3)	1580 (89,3)
Herzerkrankungen	426 (24,1)	499 (28,2)
Myokardinfarkt	15 (0,8)	19 (1,1)
Akuter Myokardinfarkt	84 (4,8)	80 (4,5)
Vorhofflimmern	69 (3,9)	95 (5,4)
Herzstillstand	49 (2,8)	60 (3,4)
Herzinsuffizienz akut	18 (1,0)	28 (1,6)
Herzinsuffizienz dekompensiert	52 (2,9)	62 (3,5)
Akute Linksherzinsuffizienz	14 (0,8)	25 (1,4)
Herz- und Atemstillstand	28 (1,6)	27 (1,5)
Koronare Herzerkrankung	39 (2,2)	47 (2,7)
Perikarderguss	9 (0,5)	20 (1,1)
Angina pectoris	13 (0,7)	19 (1,1)
Bradykardie	34 (1,9)	36 (2,0)
Kardiomegalie	16 (0,9)	20 (1,1)
Mitralklappeninsuffizienz	22 (1,2)	31 (1,8)
Tachykardie	27 (1,5)	34 (1,9)
Tachykardie ventrikulär	14 (0,8)	19 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	67 (3,8)	93 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	196 (11,1)	192 (10,8)
Anämie	73 (4,1)	74 (4,2)
Anämie durch Blutverlust	44 (2,5)	58 (3,3)
Leukopenie	21 (1,2)	12 (0,7)
Thrombozytopenie	32 (1,8)	34 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	725 (41,0)	661 (37,4)
Gastrointestinalblutung	46 (2,6)	45 (2,5)
Diarrhoe	230 (13,0)	178 (10,1)
Dyspepsie	36 (2,0)	19 (1,1)
Zahnschmerzen	12 (0,7)	28 (1,6)
Abdominalschmerz	65 (3,7)	78 (4,4)
Schmerzen Oberbauch	50 (2,8)	45 (2,5)
Aszites	13 (0,7)	20 (1,1)
chronische Gastritis	19 (1,1)	9 (0,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Obstipation	84 (4,8)	80 (4,5)
Gastritis	44 (2,5)	40 (2,3)
gastroösophageale Refluxerkrankung	45 (2,5)	49 (2,8)
Hämorrhoiden	31 (1,8)	22 (1,2)
Dickdarmpolyp	21 (1,2)	18 (1,0)
Übelkeit	149 (8,4)	134 (7,6)
Erbrechen	120 (6,8)	124 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	463 (26,2)	438 (24,8)
Tod	24 (1,4)	14 (0,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	70 (4,0)	58 (3,3)
Asthenie	88 (5,0)	61 (3,4)
Periphere Schwellung	17 (1,0)	29 (1,6)
Brustkorbschmerz	34 (1,9)	38 (2,1)
Schüttelfrost	25 (1,4)	24 (1,4)
Gesichtsödem	42 (2,4)	39 (2,2)
Ermüdung	46 (2,6)	34 (1,9)
Ödem peripher	54 (3,0)	68 (3,8)
Fieber	68 (3,8)	70 (4,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	78 (4,4)	92 (5,2)
Cholelithiasis	30 (1,7)	35 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	901 (51,0)	941 (53,2)
Harnwegsinfektion	110 (6,2)	117 (6,6)
Bronchitis	67 (3,8)	95 (5,4)
Zellulitis	73 (4,1)	81 (4,6)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	51 (2,9)	40 (2,3)
Gangrän	27 (1,5)	25 (1,4)
Grippe	63 (3,6)	60 (3,4)
Osteomyelitis	42 (2,4)	52 (2,9)
Peritonitis	31 (1,8)	44 (2,5)
Pneumonie	195 (11,0)	172 (9,7)
Sepsis	89 (5,0)	101 (5,7)
Septischer Schock	46 (2,6)	45 (2,5)
Sepsis durch Staphylokokken	18 (1,0)	20 (1,1)
Abszess an Gliedmaßen	16 (0,9)	21 (1,2)
Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	26 (1,5)	17 (1,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Bakterämie	24 (1,4)	22 (1,2)
Infektion an der Katheterstelle	10 (0,6)	20 (1,1)
Clostridium difficile-Kolitis	16 (0,9)	18 (1,0)
Gastroenteritis	33 (1,9)	41 (2,3)
Infektion lokalisiert	25 (1,4)	15 (0,8)
Nasopharyngitis	92 (5,2)	84 (4,8)
Atemwegsinfektion	30 (1,7)	34 (1,9)
Sinusitis	20 (1,1)	36 (2,0)
Staphylokokken-Bakteriämie	26 (1,5)	25 (1,4)
Infektion der oberen Atemwege	99 (5,6)	112 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	708 (40,0)	705 (39,9)
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	106 (6,0)	78 (4,4)
Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats	40 (2,3)	40 (2,3)
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	94 (5,3)	120 (6,8)
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	42 (2,4)	32 (1,8)
Kontusion	31 (1,8)	33 (1,9)
Dialysebedingte Komplikation	99 (5,6)	122 (6,9)
Sturz	150 (8,5)	159 (9,0)
Komplikation bei der Hämodialyse	24 (1,4)	24 (1,4)
Verletzung der Gliedmaßen	36 (2,0)	40 (2,3)
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	69 (3,9)	74 (4,2)
Hautabschürfung	12 (0,7)	22 (1,2)
Hauteinriss	24 (1,4)	22 (1,2)
Komplikation beim Legen eines Venenzugangs	24 (1,4)	15 (0,8)
Funktionsstörung des Gefäßzugangs	26 (1,5)	19 (1,1)
Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs	30 (1,7)	37 (2,1)
Fraktur des Fußes	9 (0,5)	18 (1,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	22 (1,2)	14 (0,8)
Untersuchungen	218 (12,3)	244 (13,8)
Alaninaminotransferase erhöht	18 (1,0)	13 (0,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (1,0)	18 (1,0)
Blutdruck erhöht	24 (1,4)	24 (1,4)
Transaminasen erhöht	20 (1,1)	21 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	545 (30,8)	584 (33,0)
Überwässerung	156 (8,8)	173 (9,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Hyperkaliämie	160 (9,1)	191 (10,8)
Hypokaliämie	28 (1,6)	36 (2,0)
Hyperphosphatämie	28 (1,6)	56 (3,2)
Hypoglykämie	92 (5,2)	78 (4,4)
Appetit vermindert	37 (2,1)	26 (1,5)
Diabetes mellitus	22 (1,2)	20 (1,1)
Hyperglykämie	27 (1,5)	37 (2,1)
Hypokalzämie	31 (1,8)	30 (1,7)
Eisenüberladung	12 (0,7)	18 (1,0)
Hyponatriämie	20 (1,1)	26 (1,5)
Vitamin D-Mangel	17 (1,0)	23 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	397 (22,4)	438 (24,8)
Arthralgie	61 (3,5)	73 (4,1)
Rückenschmerzen	76 (4,3)	99 (5,6)
Muskelspasmen	78 (4,4)	70 (4,0)
Muskelschwäche	13 (0,7)	19 (1,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	23 (1,3)	22 (1,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	49 (2,8)	40 (2,3)
Myalgie	19 (1,1)	10 (0,6)
Nackenschmerzen	18 (1,0)	20 (1,1)
Osteoarthrose	30 (1,7)	23 (1,3)
Schmerz in einer Extremität	91 (5,2)	117 (6,6)
Erkrankungen des Nervensystems	452 (25,6)	429 (24,2)
Synkope	41 (2,3)	53 (3,0)
Schwindelgefühl	80 (4,5)	60 (3,4)
Enzephalopathie	22 (1,2)	27 (1,5)
Metabolische Enzephalopathie	27 (1,5)	35 (2,0)
Kopfschmerz	160 (9,1)	135 (7,6)
Krampfanfall	21 (1,2)	19 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	171 (9,7)	182 (10,3)
Gemütszustand verändert	23 (1,3)	40 (2,3)
Angst	40 (2,3)	50 (2,8)
Depression	34 (1,9)	22 (1,2)
Schlaflosigkeit	50 (2,8)	47 (2,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	109 (6,2)	95 (5,4)
Hämaturie	22 (1,2)	17 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	449 (25,4)	534 (30,2)
Akutes Lungenödem	24 (1,4)	15 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	54 (3,1)	68 (3,8)
Respiratorische Insuffizienz	36 (2,0)	46 (2,6)
Dyspnoe	92 (5,2)	119 (6,7)
Pleuraerguss	68 (3,8)	64 (3,6)
Lungenödem	50 (2,8)	61 (3,4)
Husten mit Auswurf	11 (0,6)	26 (1,5)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	34 (1,9)	33 (1,9)
Husten	99 (5,6)	121 (6,8)
Epistaxis	22 (1,2)	27 (1,5)
pulmonale Hypertonie	34 (1,9)	43 (2,4)
Giemen	12 (0,7)	19 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	219 (12,4)	246 (13,9)
Diabetischer Fuß	24 (1,4)	33 (1,9)
Pruritus	72 (4,1)	58 (3,3)
Ausschlag	19 (1,1)	15 (0,8)
Hautulkus	29 (1,6)	39 (2,2)
Dekubitalgeschwür	15 (0,8)	18 (1,0)
Gefäßerkrankungen	526 (29,8)	569 (32,2)
Hypertonie	187 (10,6)	244 (13,8)
Hypertensive Dringlichkeit	35 (2,0)	42 (2,4)
Hypotonie	146 (8,3)	141 (8,0)
Aortenstenose	11 (0,6)	19 (1,1)
Venenstenose	28 (1,6)	17 (1,0)
Tiefe Beinvenenthrombose	20 (1,1)	16 (0,9)
Hämatom	31 (1,8)	34 (1,9)
Hypertensive Krise	25 (1,4)	27 (1,5)
Hypertensiver Notfall	20 (1,1)	26 (1,5)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	23 (1,3)	16 (0,9)
Periphere Gefäßerkrankung	22 (1,2)	24 (1,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	40 (2,3)	36 (2,0)
Vertigo	16 (0,9)	18 (1,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Endokrine Erkrankungen	63 (3,6)	59 (3,3)
Hyperparathyreoidismus sekundär	22 (1,2)	26 (1,5)
Augenerkrankungen	112 (6,3)	121 (6,8)
Katarakt	21 (1,2)	28 (1,6)
Erkrankungen des Immunsystems	34 (1,9)	36 (2,0)
Produktprobleme	21 (1,2)	22 (1,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	68 (3,8)	68 (3,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
SOC^b		
PT^b		
CI-0017		
Gesamtrate SUEs	973 (55,0)	1032 (58,3)
Herzerkrankungen	296 (16,7)	353 (20,0)
Akuter Myokardinfarkt	81 (4,6)	78 (4,4)
Vorhofflimmern	44 (2,5)	37 (2,1)
Herzstillstand	49 (2,8)	60 (3,4)
Herzinsuffizienz akut	18 (1,0)	26 (1,5)
Herzinsuffizienz dekompensiert	45 (2,5)	50 (2,8)
Herz- und Atemstillstand	28 (1,6)	26 (1,5)
Koronare Herzerkrankung	28 (1,6)	32 (1,8)
Akute Linksherzinsuffizienz	13 (0,7)	23 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	38 (2,1)	58 (3,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	70 (4,0)	71 (4,0)
Anämie	35 (2,0)	37 (2,1)
Anämie durch Blutverlust	16 (0,9)	24 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	187 (10,6)	181 (10,2)
Gastrointestinalblutung	34 (1,9)	29 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	119 (6,7)	103 (5,8)
Tod	24 (1,4)	14 (0,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	34 (1,9)	22 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	30 (1,7)	35 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	491 (27,8)	499 (28,2)
Harnwegsinfektion	15 (0,8)	32 (1,8)
Bronchitis	12 (0,7)	19 (1,1)
Zellulitis	43 (2,4)	38 (2,1)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	25 (1,4)	23 (1,3)
Gangrän	24 (1,4)	23 (1,3)
Grippe	20 (1,1)	15 (0,8)
Osteomyelitis	31 (1,8)	39 (2,2)
Peritonitis	21 (1,2)	32 (1,8)
Pneumonie	140 (7,9)	119 (6,7)
Sepsis	76 (4,3)	88 (5,0)
Septischer Schock	44 (2,5)	45 (2,5)
Sepsis durch Staphylokokken	16 (0,9)	18 (1,0)

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	232 (13,1)	240 (13,6)
Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel	56 (3,2)	38 (2,1)
Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats	22 (1,2)	20 (1,1)
Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	16 (0,9)	18 (1,0)
Sturz	17 (1,0)	18 (1,0)
Untersuchungen	40 (2,3)	27 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	195 (11,0)	208 (11,8)
Überwässerung	98 (5,5)	98 (5,5)
Hyperkaliämie	55 (3,1)	76 (4,3)
Hypoglykämie	22 (1,2)	18 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	47 (2,7)	54 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	140 (7,9)	157 (8,9)
Synkope	22 (1,2)	18 (1,0)
Metabolische Enzephalopathie	20 (1,1)	25 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (1,3)	34 (1,9)
Gemütszustand verändert	11 (0,6)	23 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (2,7)	30 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	179 (10,1)	191 (10,8)
Akutes Lungenödem	19 (1,1)	13 (0,7)
Respiratorische Insuffizienz	27 (1,5)	42 (2,4)
Akute respiratorische Insuffizienz	44 (2,5)	50 (2,8)
Dyspnoe	19 (1,1)	9 (0,5)
Pleuraerguss	26 (1,5)	26 (1,5)
Lungenödem	26 (1,5)	33 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (1,1)	35 (2,0)
Gefäßerkrankungen	178 (10,1)	178 (10,1)
Hypertonie	20 (1,1)	22 (1,2)
Hypertensive Dringlichkeit	19 (1,1)	25 (1,4)
Hypotonie	29 (1,6)	30 (1,7)
Hypertensiver Notfall	16 (0,9)	18 (1,0)

a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
CI-0017		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	91 (5,2)	20 (1,1)
Herzerkrankungen	6 (0,3)	3 (0,2)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	1 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,1)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,1)	0 (0)
Koronare Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,1)
Herzstillstand	3 (0,2)	0 (0)
Koronararterienverschluss	0 (0)	1 (0,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,2)	2 (0,1)
Pankreaskarzinom	1 (0,1)	0 (0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	0 (0)	1 (0,1)
Kolorektales Adenokarzinom	1 (0,1)	0 (0)
Vulvakrebs	0 (0)	1 (0,1)
Vulvakarzinom mit Metastasen	1 (0,1)	0 (0)
Gemischtzelliges hepatozelluläres Cholangiokarzinom	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,1)	0 (0)
Anämie	1 (0,1)	0 (0)
Bizytopenie	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (1,9)	1 (0,1)
Übelkeit	8 (0,5)	0 (0)
Erbrechen	6 (0,3)	1 (0,1)
Diarrhoe	14 (0,8)	0 (0)
Dyspepsie	1 (0,1)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,1)	0 (0)
Magengeschwür	1 (0,1)	0 (0)
Rektalblutung	1 (0,1)	0 (0)
Divertikelperforation	1 (0,1)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,1)	0 (0)
Magenentleerung gestört	1 (0,1)	0 (0)
erosive Ösophagitis	1 (0,1)	0 (0)
Gastritis	2 (0,1)	0 (0)
Abdominalschmerz	2 (0,1)	0 (0)
Flatulenz	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (0,3)	1 (0,1)
Asthenie	2 (0,1)	0 (0)
Schmerz	1 (0,1)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,1)	1 (0,1)
Tod	1 (0,1)	0 (0)
Physische Dekonditionierung	1 (0,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (0,3)	3 (0,2)
Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0 (0)
Pneumonie	2 (0,1)	0 (0)
Chronische Hepatitis B	1 (0,1)	0 (0)
Sepsis	3 (0,2)	1 (0,1)
Infektion lokalisiert	0 (0)	1 (0,1)
Beckenabszess	1 (0,1)	0 (0)
Septischer Schock	0 (0)	1 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,1)	2 (0,1)
Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel	0 (0)	1 (0,1)
Blutung nach einem Eingriff	1 (0,1)	0 (0)
Verzögerte Transplantatfunktion	0 (0)	1 (0,1)
Untersuchungen	3 (0,2)	1 (0,1)
Transaminasen erhöht	1 (0,1)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,1)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,1)
Blutdruck erhöht	1 (0,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (0,3)	0 (0)
Muskelschwäche	2 (0,1)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	1 (0,1)	0 (0)
Myalgie	1 (0,1)	0 (0)
Muskelzucken	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (0,4)	2 (0,1)
Kopfschmerz	2 (0,1)	0 (0)
Embolischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,1)
Metabolische Enzephalopathie	1 (0,1)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,1)	0 (0)
Dysgeusie	1 (0,1)	0 (0)
Hirnblutung	0 (0)	1 (0,1)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa, Studie CI-0017 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vadadustat N = 1768	Darbepoetin alfa N = 1769
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,1)	0 (0)
Parästhesie	1 (0,1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,1)	0 (0)
Angst	1 (0,1)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,2)	0 (0)
Nierentubulusnekrose	1 (0,1)	0 (0)
Hämaturie	1 (0,1)	0 (0)
Terminale Nierenerkrankung	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,1)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,1)	0 (0)
Epistaxis	1 (0,1)	0 (0)
Schluckauf	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (0,3)	3 (0,2)
Ausschlag	2 (0,1)	1 (0,1)
Pruritus	1 (0,1)	0 (0)
Dermatitis	0 (0)	1 (0,1)
Ausschlag papulös	1 (0,1)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,1)	1 (0,1)
Exfoliation der Haut	1 (0,1)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	5 (0,3)	1 (0,1)
Hypotonie	1 (0,1)	0 (0)
Hypertonie	2 (0,1)	0 (0)
Hypertensive Krise	2 (0,1)	0 (0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,1)	1 (0,1)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,1)	0 (0)
Nierentransplantatabstoßung	1 (0,1)	1 (0,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,1)	0 (0)
Menorrhagie	1 (0,1)	0 (0)

a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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

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.

Patienten, 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 ≥ 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 Dosistitrationleitlinien 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. Dosissenkungen 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).

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 ¹ der Dosis	Senkung um 150 mg oder Beibehaltung ¹ 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).

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 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 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 ≥ 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.

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_{∞} 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_{∞} 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

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Wirkung auf die Konzentration	Klinischer Kommentar
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.

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.

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 (≥ 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
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Krampfanfälle ¹	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, thromboembolische Ereignisse ¹	Hypotonie, Überempfindlichkeit	

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

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(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 Begleitarmitteln 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESA	Erythropoiesis-stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIF-PHI	Hypoxie-induzierbarer Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) und die renale Anämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Vadadustat angezeigt für die Behandlung Erwachsener mit symptomatischer Anämie infolge CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge ergibt sich ein therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit CKD und symptomatischer renaler Anämie aus den Limitationen der bisher verfügbaren Therapieoptionen für die Zielpopulation. Insbesondere bestehe für Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend auf Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) ansprechen, ein hoher Bedarf an sicheren Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl) ^a
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung (≥ 18 Jahre) in Deutschland im Jahr 2024	–	69 686 200
1	dialysepflichtige Patientinnen und Patienten	0,12–0,14	83 624–97 561
2	Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD	82,65–83,17	69 116–81 142
3	GKV-Anteil	87,8	60 839–71 425

a. Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.
CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung (≥ 18 Jahre) in Deutschland im Jahr 2024

Der pU gibt für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 69 686 200 erwachsenen Personen für das Jahr 2024 an und verweist hierfür auf die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W1: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) zum Stichtag 31.12.2024 [2].

Schritt 1: Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten***Untere Grenze***

Für seine Schätzung der unteren Grenze zieht der pU eine Routinedatenanalyse von Häckl et al. basierend auf GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) heran [3]. Die Datenbank umfasst anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4,5 Millionen GKV-Versicherten der Jahre 2010 bis 2019, die laut Häckl et al. hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität eine ähnliche Struktur aufweisen wie die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten. Dabei wurden jene Versicherte als dialysepflichtige Patientinnen und Patienten aufgegriffen, für die im Betrachtungsjahr 2017 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mindestens 1-mal die Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten (EBM-Ziffer 13602) kodiert wurde. Auf diese Weise wurden 3578 Versicherte in den WIG2-Daten ermittelt sowie eine entsprechende Prävalenzrate von 0,12 % über alle Altersgruppen hinweg.

Diesen Anteilswert zieht der pU heran und überträgt ihn auf die Ausgangsbasis der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland. Als Ergebnis weist er eine Anzahl von 83 624 dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten für die untere Grenze aus.

Obere Grenze

Für die Schätzung der oberen Grenze der Anzahl dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten zieht der pU den Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) heran [4]. Der Bericht enthält Angaben zu allen GKV-Versicherten in vertragsärztlicher Dialysebehandlung in Deutschland für das Jahr 2019. Der pU entnimmt daraus die Anzahl von 83 868 im Berichtsjahr ständig dialysepflichtigen erwachsenen GKV-Versicherten.

Um die Anzahl der dialysepflichtigen Erwachsenen in der Bevölkerung Deutschlands zu schätzen, ermittelt der pU zunächst den GKV-Anteil der erwachsenen Bevölkerung im Jahr 2019 in Höhe von rund 87,8 % [5,6]. Die Anzahl von 83 868 dialysepflichtigen GKV-Versicherten aus dem Jahresbericht des IQTIG [4] rechnet der pU anschließend mithilfe des ungerundeten GKV-Anteils des Jahres 2019 hoch auf die erwachsene Bevölkerung und ermittelt zunächst eine Anzahl von 95 480 dialysepflichtigen Erwachsenen im Jahr 2019 und eine entsprechende Prävalenzrate in Höhe von 0,14 %. Der pU überträgt die Prävalenzrate auf die Ausgangsbasis

und weist als Ergebnis eine Anzahl von 97 561 dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten im Jahr 2024 für die obere Grenze aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD

Der pU operationalisiert eine symptomatische Anämie infolge einer CKD über die Verordnung von ESA bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten.

Untere Grenze

Der pU zieht die Publikation von Fuller et al. [7] zur Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), eine prospektive Kohortenstudie, die seit 1996 weltweit den Zusammenhang zwischen Hämodialysepraktiken und Behandlungsergebnissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten untersucht, heran. In der Auswertung von Fuller et al. zur Studienphase 5 der DOPPS wurden u. a. für die deutsche Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit Hämodialyse Angaben zu Verordnungsdaten von ESA herangezogen. Dem dazugehörigen DOPPS Practice Monitor [8] entnimmt der pU für die deutsche Teilpopulation (N = 558 im Durchschnitt, eigene Berechnung), dass im Erhebungszeitraum zwischen Januar 2012 und März 2015 durchschnittlich 82,65 % der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Betrachtungsmonats eine ESA-Verordnung erhalten haben. Diesen Wert setzt der pU als untere Grenze für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD an.

Obere Grenze

Für die Schätzung der oberen Grenze zieht der pU den Zusammenfassenden Jahresbericht der Berichtsteller für das Betrachtungsjahr 2019 vom IQTIG heran [9]. Der Bericht fasst die von den Dialyseeinrichtungen erhobenen Berichtsteller-Daten und deren Ergebnisse für das Jahr 2019 zusammen. Der pU entnimmt daraus den Wert von 83,17 % für den Anteil an dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 ESA-Verordnung im Jahr 2019 erhalten haben.

Der pU überträgt die Prävalenzangaben der unteren und oberen Grenze auf die jeweiligen Patientenzahlen aus Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 69 116 bis 81 142 Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 60 839 bis 71 425 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt – trotz der nachfolgend beschriebenen Unsicherheiten – insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt 1: Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (0,12 %) der unteren Grenze, basierend auf der Publikation von Häckl et al. [3], ist aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: Als Aufgreifkriterium für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten wurde für die Analyse die EBM-Ziffer 13602 herangezogen. Es ist jedoch möglich, dass aufgrund der Nichtberücksichtigung zusätzlicher EBM-Ziffern (u. a. 04562 und 13610) Patientinnen und Patienten, die Teil des Anwendungsgebiets sind, nicht aufgegriffen wurden. Es ist anzumerken, dass das in Häckl et al. [3] betrachtete Patientenkollektiv nicht auf erwachsene Patientinnen und Patienten eingegrenzt wurde. Jedoch kann der Publikation entnommen werden, dass Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren einen sehr geringen Anteil ausmachen.

Wie der pU des Weiteren anmerkt, gilt für die Anteilsermittlung der unteren und oberen Grenze, dass in beiden Studien [3,4] ausschließlich dialysepflichtige Patientinnen und Patienten aus dem ambulanten Setting aufgegriffen wurden. Jedoch erhalten laut Häckl et al. [3] primär Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen, die nicht Teil der Zielpopulation sind, eine Dialyse im stationären Setting.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD

Die angesetzte Anteilsspanne ist mit Unsicherheit versehen, da in den herangezogenen Publikationen [7-9] der Betrachtungszeitraum, in dem Patientinnen und Patienten eine ESA-Verordnung erhalten haben, abweicht. So beziehen sich die Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb des letzten Jahres [9] bzw. innerhalb des letzten Monats [8] eine ESA-Verordnung erhalten haben. Neben den Betrachtungszeitraum von 1 Monat sind dem DOPPS Practice Monitor [8] zusätzlich Angaben für den Anteil an ESA-Verordnungen der 3 vorangegangenen Monate des jeweiligen Studienmonats zu entnehmen. Diese liegen etwas höher als die jetzige obere Grenze. Insgesamt ist der Anteilswert aus dem Bericht des IQTIG [9] aber zu präferieren, da dieser auf den Berichtsteller-Daten zu allen GKV-Versicherten in vertragsärztlicher Dialysebehandlung in Deutschland für das Jahr 2019 basiert. Zudem gibt es eine Vielzahl an ESA-Wirkstoffen und -Präparaten. Es ist anzumerken, dass für die Bestimmung beider Anteilswerte unklar ist, wie genau die Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden (z. B. durch Auflistung konkreter Wirkstoffe).

Der pU grenzt die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die eine ESA-Therapie tatsächlich erhalten. Es ist denkbar, dass hierdurch Patientinnen und Patienten, die eine symptomatische Anämie infolge einer CKD aufweisen, allerdings aus anderen Gründen

wie z. B. bei Kontraindikation (unkontrollierte Hypertonie) oder fehlendem Ansprechen (noch) keine Behandlung mit ESA erhalten haben, unberücksichtigt bleiben.

Des Weiteren merkt der pU korrekterweise an, dass für die Anteilsermittlung der unteren Grenze ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Hämodialyse aus dem ambulanten Setting aufgegriffen wurden. Patientinnen und Patienten mit Peritonealdialyse, Heim-Hämodialyse und – gilt auch für die obere Grenze – alle Dialyseformen, die im ausschließlich stationären Bereich erfolgten, wurden nicht berücksichtigt. Jedoch ist davon auszugehen, dass eine chronische Erhaltungstherapie dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten infolge der CKD beinahe ausschließlich ambulant erfolgt [3]. Es ist unklar, ob sich der Anteil symptomatischer Anämien infolge der CKD operationalisiert durch ESA-Verordnungen für diese Patientengruppen unterscheidet.

Es ist anzumerken, dass die heutige Versorgungssituation sich zudem insbesondere im Hinblick auf die Therapiesituation und den im Jahr 2021 zugelassenen Hypoxie-induzierbarer Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) Roxadustat anders darstellen kann als zum Zeitpunkt der herangezogenen Publikationen (2012 bis 2015 [7,8] bzw. 2019 [9]).

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Es erfolgt ein kurzer Abgleich mit dem Verfahren zu Roxadustat aus dem Jahr 2021 [12,13], das aufgrund eines umfassenderen Anwendungsgebiets nur in einzelnen Schritten gegenüber der vorliegenden Nutzenbewertung eingeordnet werden kann. Die im Dossier zu Roxadustat vorgelegte Anzahl dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten mit CKD betrug 116 433 Patientinnen und Patienten (Schritt 3a) [13] und liegt höher als im vorliegenden Verfahren (Schritt 1: 83 624 bis 97 561 Patientinnen und Patienten). Grund ist eine Überschätzung im Dossier zu Roxadustat durch eine Übertragung der Prävalenzrate auf die gesamte Bevölkerung, obwohl sich die Prävalenzrate nur auf Erwachsene bezog. Zudem wurde im Dossier zu Roxadustat angenommen, dass 100 % der dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten eine symptomatische Anämie aufweisen (Schritt 4) [13]. Diese wurde im vorliegenden Verfahren über den Anteil von ESA-Verordnungen (Schritt 2: 82,65 % bis 83,17 %) bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten operationalisiert. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD im vorliegenden Verfahren liegt daher niedriger und stellt für diese Patientenpopulation eine adäquatere Schätzung dar als im Dossier zu Roxadustat.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine

Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass aufgrund widersprüchlicher Angaben zur Entwicklung der Prävalenz der CKD bzw. der renalen Anämie eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen nicht möglich sei. Er erwartet daher keine signifikante Änderung der Prävalenz in den kommenden 5 Jahren. Zur Entwicklung der Inzidenz macht der pU keine Angaben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vadadustat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	60 839–71 425	Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt trotz der beschriebenen Unsicherheiten insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.
a. Angabe des pU CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Darbepoetin alfa oder
- Epoetin alfa oder
- Epoetin beta oder
- Epoetin theta oder
- Epoetin zeta oder
- Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus der Wirkstoffe sind anhand der Fachinformationen nachvollziehbar [1,14-19].

II 2.2 Verbrauch

Der pU gibt für alle Wirkstoffe korrekt an, dass gemäß Fachinformationen grundsätzlich eine individuelle Dosierung erfolgt, um einen Hämoglobinwert von 10 bis 12 g/dl zu erreichen [1,14-19].

Für Vadadustat geht der pU von 150 mg bis 600 mg täglich aus. Dies entspricht der empfohlenen Dosierungsspanne in der Fachinformation [1].

Der pU operationalisiert den Verbrauch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Bildung einer Spanne, für die er die minimale bzw. maximale Angabe aus der Fachinformation über verschiedene Dialyse- und Darreichungsformen hinweg heranzieht.

Der Verbrauch für Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta und Epoetin zeta richtet sich nach dem Körpergewicht (KG) [14,15,17,19]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche KG gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [20] zugrunde.

- Für Epoetin alfa [14] und Epoetin zeta [17] setzt der pU einen Verbrauch von 2000 I.E. 2-mal wöchentlich bis 8000 I.E. 3-mal wöchentlich an. Er geht dabei für die Untergrenze der Dosierung von 2-mal wöchentlich 25 I.E./kg KG und einer Obergrenze von 3-mal wöchentlich 100 I.E./kg KG aus. Die Untergrenze entspricht der minimalen Erhaltungsdosis für Patientinnen und Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten. Die Obergrenze entspricht der maximalen Erhaltungsdosis für Patientinnen und Patienten, die eine Hämodialyse erhalten.
- Für Epoetin beta [15] setzt der pU einen Verbrauch von 2000 I.E. 3-mal wöchentlich bis 60 000 I.E. wöchentlich an. Er geht dabei für die Untergrenze der Dosierung von 3-mal wöchentlich 20 I.E./kg KG und einer Obergrenze von 720 I.E./kg KG pro Woche aus. Die Untergrenze entspricht der Anfangsdosis in der Korrekturphase für die subkutane Anwendung. Die Obergrenze entspricht der Maximaldosis für die subkutane und die intravenöse Anwendung in der Korrekturphase. Der Fachinformation sind keine Dosierungsangaben für die Erhaltungsphase zu entnehmen. Es finden sich lediglich Hinweise dazu, wie eine individuelle Dosierung eingestellt werden soll.
- Für Epoetin theta [19] setzt der pU einen Verbrauch von 2000 I.E. 3-mal wöchentlich bis 30 000 I.E. 2-mal wöchentlich an. Er geht dabei für die Untergrenze der Dosierung von 3-mal wöchentlich 20 I.E./kg KG und einer Obergrenze von 350 I.E./kg KG 2-mal wöchentlich aus. Die Untergrenze entspricht der Anfangsdosis in der Korrekturphase für die subkutane Anwendung. Die Obergrenze entspricht der Maximaldosis für die subkutane und die intravenöse Anwendung in der Korrekturphase. Für die Erhaltungsphase findet sich in der Fachinformation zwar eine Obergrenze von 700 I.E./kg KG in der Woche, diese führt aber zu keinen Abweichungen bei den Kosten.

Für Darbepoetin alfa [16] und Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta [18] gibt der pU an, dass den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Dosierung zu entnehmen ist und daher der Verbrauch nicht beziffert werden kann. Er verweist dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren zum Wirkstoff Roxadustat in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [21].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vadadustat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta und Epoetin zeta geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder.

Für Epoetin alfa und Epoetin zeta ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Für Darbepoetin alfa und Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta gibt der pU an, dass die Kosten aufgrund der fehlenden Angaben zur maximalen Dosierung in den Fachinformationen nicht bezifferbar sind. Er verweist dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren zum Wirkstoff Roxadustat in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [21].

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen [1,14-19] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dies ist weitestgehend nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Vadadustat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2995,87 € bis 11 876,28 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Diese beinhalten für Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta und Epoetin zeta ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten. Der pU veranschlagt für Epoetin alfa und Epoetin zeta keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde. Für Epoetin beta und Epoetin theta sind die angegebenen Arzneimittelkosten für das vom pU angenommene Behandlungsschema plausibel.

Für Darbepoetin alfa und Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta gibt der pU an, dass die Kosten aufgrund der fehlenden Angaben zur maximalen Dosierung in den Fachinformationen nicht bezifferbar sind. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Vadadustat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	2995,87–11 876,28	0	0	2995,87–11 876,28	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Epoetin alfa	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	1646,53–9663,51	0	0	1646,53–9663,51	Der pU veranschlagt keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde.
Epoetin zeta						
Epoetin beta		2469,80–24 961,11	0	0	2469,80–24 961,11	Die Angaben sind für das vom pU angenommene Behandlungsschema plausibel.
Epoetin theta						
Darbepoetin alfa		k. A.	0	0	k. A.	Der pU gibt an, dass die Kosten aufgrund der fehlenden Angaben zur maximalen Dosierung in den Fachinformationen nicht bezifferbar sind. Dies ist nachvollziehbar.
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta						
a. Angaben des pU CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU stellt dar, dass in der Fachinformation für Vadadustat [1] keine Kontraindikationen beschrieben werden, mit Ausnahme von einer Unverträglichkeit des Wirkstoffs bzw. der sonstigen Bestandteile der Filmtablette. Er geht davon aus, dass Vadadustat als eine von mehreren Therapiealternativen in der Indikation eingesetzt wird. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Vadadustat.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Medice Arzneimittel Pütter. Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten. 2023.
2. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand; 12421-0002: Deutschland, Stichtag (31.12.2024), Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (VARIANTE-01), Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1704185284086#abreadcrumb>.
3. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. Gesundheitswesen 2021; 83(10): 818-828. <https://doi.org/10.1055/a-1330-7152>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse [online]. 2020 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 14. April 2020 [online]. 2019 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
6. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Stichtag: 31.12.2019) [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1703505778935#abreadcrumb>.
7. Fuller DS, Robinson BM, Locatelli F, Pisoni RL. Patterns of Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in European Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephron 2018; 140(1): 24-30. <https://doi.org/10.1159/000490202>.
8. Dopps Practice Monitor Germany by Arbor Research Collaborative for Health. Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) use, last 1 month [online]. 2016 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/GetImage.aspx?n=en ESA use c overallTAB.htm>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des zusammenfassenden Jahresberichts gemäß § 13 Absatz 2 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse für das Jahr 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4572/2020-11-20_QSD-RL_Veroeffentlichung-IQTIG-zusammenfassender-Jahresbericht-2019.pdf.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 07. Mai 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Stichtag: 31.12.2022) [online]. 2024 [Zugriff: 02.01.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1703505778935#abreadcrumb>.
12. Astellas Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Roxadustat (Evrenzo), Modul 3 A – Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung [online]. 2021 [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021_09_03_Modul3A_Roxadustat.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Roxadustat (renale Anämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-117_roxadustat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Janssen-Cilag. ERYPO FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml. 1994.
15. Roche Registration. NeoRecormon Fertigspritzen. 1997.
16. Amgen Europe. Aranesp 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2001.
17. Stada Arzneimittel. SILAPO. 2007.
18. Roche Registration. MIRCERA. 2007.
19. Ratiopharm. Eporatio Injektionslösung in Fertigspritze. 2009.
20. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Roxadustat (Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung) [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8321/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_TrG.pdf.