

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Vadadustat
**Symptomatische Anämie bei chronischer
Nierenerkrankung (CKD)**

Berlin, den 23. September 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vadadustat (Symptomatische Anämie bei
chronischer Nierenerkrankung (CKD)) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1847,
symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung

Auftrag: A24-67, Version 1.0, Stand: 29.08.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7723/2024-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vadadustat_D-1073.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1073:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1091/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign.....	6
Primäre Endpunkte	6
Studiendauer	7
Studienpopulation.....	7
Einschlusskriterien.....	7
Patientencharakteristika.....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte.....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Fazit	12
Literaturverzeichnis	12

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist durch einen fortschreitenden, irreversiblen Funktionsverlust der Niere gekennzeichnet. Eine häufige Komplikation der CKD ist die renale Anämie, die in erster Linie durch eine verminderte Erythropoese bedingt ist. Bei erhöhten Harnstoffspiegeln ist außerdem die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt. Eine Hämodialyse und häufige Blutabnahmen verstärken die Anämie zusätzlich durch den damit einhergehenden Blutverlust.

Die verminderte Erythropoese wird bei der CKD durch einen Mangel an Erythropoietin (EPO) und verfügbarem Eisen verursacht. Bei der CKD nimmt die renale EPO-Synthese mit zunehmendem Funktionsverlust der Niere ab. Zudem ist die CKD mit systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert. Proinflammatorische Zytokine verringern über erhöhte Hepcidinspiegel die Eisenresorption im Darm und die Freisetzung von Eisen aus Speichereisen. Folge ist sowohl ein absoluter als auch ein funktioneller Eisenmangel.

Arzneimittel

Vadadustat ist seit 2023 zugelassen zur Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge CKD bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten (1).

Vadadustat verringert den Abbau des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF) über Hemmung der HIF-Prolylhydroxylase. HIF ist ein Transkriptionsfaktor, der unter anderem die Bildung von EPO fördert. Vadadustat bewirkt somit eine Erhöhung des EPO-Spiegels. EPO stimuliert die Bildung und Differenzierung von Erythrozyten im Knochenmark, wodurch die Anzahl der Erythrozyten und der Hämoglobin(Hb)-Spiegel steigen. Außerdem führt Vadadustat zu einem Abfall des Hepcidinspiegels. Hierüber soll der Eisenstoffwechsel verbessert werden. Vadadustat ist nach Roxadustat der zweite in Europa zugelassene HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Vadadustat wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge einer terminalen chronischen Nierenerkrankung (CKD). Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Tabelle 1: 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 jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Gemäß G-BA wird zum Einsatz der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (E-SAs) 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</p>	

Die S3-Leitlinie der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) (2) adressiert die hausärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung. Aktuell gibt es keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der renalen Anämie bei dialysepflichtigen Patienten. Nach Einschätzung der AkdÄ ist in Deutschland für die Versorgung dialysepflichtiger Patienten insbesondere die Leitlinie der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (3) relevant. Diese Leitlinie verweist bezüglich der renalen Anämie auf die bereits 2012 publizierte KDIGO-Leitlinie „Anemia in Chronic Kidney Disease“ (4). Die Aktualisierung der Anämie-Leitlinie ist für 2024 geplant, zum Zeitpunkt der Stellungnahme aber noch nicht abgeschlossen.

Laut KDIGO (4) sollte eine Therapie mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) im Allgemeinen nur bei CKD-Patienten mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl begonnen werden. Um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu reduzieren, sollte der Hb-Wert unter ESA nicht dauerhaft über 11,5 g/dl steigen. Ein Eisenmangel ist vor Therapiebeginn auszuschließen bzw. auszugleichen. Bei der Behandlungsentscheidung sind neben der Anämie-Symptomatik auch die Hb-Dynamik, das frühere Ansprechen auf eine Eisensubstitution und das individuelle Risiko für ESA-bedingte Komplikationen zu berücksichtigen (Schlaganfall, Verlust des Gefäßzugangs, Hypertonie). Auch bei einer symptomatischen Anämie kann somit laut KDIGO eine alleinige Eisensubstitution – unter Verzicht auf eine ESA-Therapie – eine adäquate Therapieoption darstellen. Die Leitlinie präferiert kein bestimmtes ESA. Die Auswahl soll entsprechend der Pharmakodynamik, des Sicherheitsprofils, der Kosten und der Verfügbarkeit getroffen werden.

Aufgrund des Publikationsdatums der KDIGO-Leitlinie wird der 2021 zugelassene HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor Roxadustat nicht thematisiert. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurden im Unterschied zum aktuellen Verfahren zwei Fragestellungen unterschieden: die Initiierung einer Anämietherapie bei Patienten ohne ESA-Vorbehandlung und die Therapieumstellung von einem ESA auf Roxadustat (5). In den Zulassungsstudien hatte sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Mortalitätsrisiko bei Umstellung von ESA auf Roxadustat gezeigt, das laut EMA am ehesten auf den umstellungsbedingten Schwankungen des Hb-Spiegels beruhte (6) Laut Fachinformation (7) ist ein Wechsel auf Roxadustat deshalb nur dann indiziert, wenn hierfür ein klinischer Grund besteht. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte bei der Nutzenbewertung keine Studiendaten zu Patienten mit klinischer Umstellungsindikation vor. Nach Einschätzung des IQWiG waren die Studiendaten auch aufgrund weiterer Aspekte (z. B. Dosierung der Studienmedikation) nicht geeignet für die Nutzenbewertung. Der G-BA stellte keinen Zusatznutzen von Roxadustat fest (8). Nach Einschätzung der AkdÄ ist Roxadustat am ehesten eine Therapieoption für Patienten mit renaler Anämie, die unzureichend auf eine ESA-Therapie angesprochen haben.

Eingeschlossene Studien

Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten **INNO₂VATE-Studien CI-0016** und **CI-0017** sollten gemeinsam die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa prüfen. Die Studien weisen deshalb einen gemeinsamen statistischen Analyseplan auf und stimmen in ihrem Studiendesign weitgehend überein. Die Studienpopulationen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Dauer der Erhaltungsdialyse: Während die Studie CI-0016 Patienten mit neu eingeleiteter Erhaltungsdialyse untersuchte, schloss die Studie CI-0017 Patienten mit bereits länger vorbestehender Erhaltungsdialyse ein. Zudem gibt es Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der ESA-Vortherapie: Eine Teilnahme an der Studie CI-0017 war nur bei stabiler ESA-Vortherapie möglich, wohingegen das ursprüngliche Studienprotokoll der Studie CI-0016 vorsah, ausschließlich Patienten ohne ESA-Vortherapie einzuschließen, d. h. die Neueinstellung auf Vadadustat mit der Neueinstellung auf Darbepoetin alfa zu vergleichen. Nach einer Protokolländerung war allerdings ab 2017 eine ESA-Vortherapie in der Studie CI-0016 erlaubt. Die Studienpopulation der Studie CI-0016 umfasst somit sowohl Patienten mit als auch ohne ESA-Vorbehandlung. Die Studien werden im Folgenden gemeinsam näher beschrieben. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.17–I.26, S. I.30–I.32; Dossier pU, Modul 4A, S. 96–116]

Studiendesign

- multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa

Primäre Endpunkte

- Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24–36
- schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall

Studiendauer

- ereignisgesteuert bis zum Auftreten von insgesamt 631 MACE-Ereignisse in beiden Studien zusammen
- Beobachtung aller eingeschlossenen Patienten bis mindestens zur Visite 13 (Woche 36 +/- 5 Tage)

Studienpopulation

- CI-0016: Vadadustat n = 181, Darbepoetin alfa n = 188
- CI-0017: Vadadustat n = 1777, Darbepoetin alfa n = 1777

Einschlusskriterien

- chronische Nierenerkrankung im Endstadium
- Erhaltungsdialyse (Hämodialyse- oder Peritonealdialyseverfahren) \leq 16 Wochen (CI-0016) bzw. \geq 12 Wochen (CI-0017)
- Dauerhafte ESA-Vortherapie nach ursprünglichem Protokoll in Studie CI-0017 ausgeschlossen, ab Protokoll Version 3 (08/2017) erlaubt. In Studie CI-0017 dauerhafte ESA-Vorbehandlung gefordert.
- Anämie definiert als Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl, in der Studie CI-0017 bei Prüfpunkten außerhalb der USA definiert als Hb-Wert zwischen 9,0 und 12,0 g/dl
- Serumferritin \geq 100 ng/ml und Transferrinsättigung (TSAT) \geq 20 % während des Screenings
- Folat- und Vitamin-B12-Messungen über oder gleich der unteren Normgrenze während des Screenings

Patientencharakteristika

Die Mehrzahl der Patienten der INNO2VATE-Studien wurde in den USA behandelt, weniger als 15 % in Europa. In beiden Studien waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 56 bis 58 Jahre alt. Der Blutdruck lag im Mittel bei 143/77mmHg. Die in der KDIGO-Leitlinie (3) empfohlenen Blutdruckwerte wurden somit nicht erreicht. Entsprechend den Einschlusskriterien der Studien erhielten die Patienten in der Studie CL-0016 erst seit wenigen Wochen eine Dialyse, während in der Studie CL-0017 die Dialysedauer im Mittel vier Jahre betrug. Etwa die Hälfte der Patienten der Studie CL-0016 hatte vor Studieneinschluss keine dauerhafte ESA-Therapie erhalten. Bezogen auf die Gesamtpopulation beider Studien zusammen war der Anteil der Patienten ohne ESA-Vortherapie sehr gering (< 5 %). Als ESA wurde in beiden Studien am häufigsten Epoetin verwendet (> 50 %). 25 % bis 29 % der Patienten im Kontrollarm waren mit Darbepoetin alfa vorbehandelt.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in den INNO₂VATE-Studien

	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat n = 181	Darbepoetin alfa n = 188	Vadadustat n = 1777	Darbepoetin alfa n = 1777
Alter, MW	57 Jahre	56 Jahre	58 Jahre	58 Jahre
Männer	59 %	60 %	56 %	56 %
Hb-Wert	9,4 g/dl	9,2 g/dl	10,2 g/dl	10,2 g/dl
ESA-Vorbehandlung	51 %	45 %	99 %	> 99 %
Vorbehandlung mit Darbepoetin alfa	20 %	25 %	27 %	29 %
Dauer chronische Dialyse	0,1 Jahre	0,2 Jahre	4,0 Jahre	3,9 Jahre
kardiovaskuläre Vorerkrankung	38 %	39 %	49 %	52 %

ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die **Beobachtungsdauer** des Interventionsarmes betrug im Mittel 53 Wochen (CL-0016) bzw. 60 Wochen (CL-0017). Diese Dauer ist aus Sicht der AkdÄ ausreichend, um die Wirksamkeit von Vadadustat hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit zu prüfen. Für die Beurteilung spät auftretender unerwünschter Ereignisse (UE), insbesondere von Neoplasien, wäre eine mehrjährige Studiendauer erforderlich. [IQWiG Dossierbewertung, S. I26–I.35; Dossier pU, Modul 4A, S. 116–119]

Aus klinischer Sicht sind insbesondere zwei Indikationen für Vadadustat relevant: Erstens Patienten ohne ESA-Vorbehandlung, die trotz adäquater Eisensubstitution unter Anämiebedingten Symptomen leiden, und zweitens Patienten mit vorausgehender ESA-Therapie, die auf diese unzureichend angesprochen haben oder – weitaus seltener – die ESA-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten nicht fortsetzen können (z. B. nach schweren allergischen Reaktionen). Der G-BA unterscheidet im Unterschied zur Nutzenbewertung von Roxadustat im aktuellen Verfahren nicht zwischen diesen beiden Fragestellungen. Aus Sicht der AkdÄ gibt es jedoch wesentliche Unterschiede bei den Patientencharakteristika und der ZVT. Die **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Versorgung** wird deshalb im Folgenden separat diskutiert.

Die Studienpopulation ohne ESA-Vortherapie ist nach Einschätzung der AkdÄ repräsentativ für Patienten mit renaler Anämie bei terminaler Niereninsuffizienz. Die KDIGO-Leitlinie präferiert kein bestimmtes ESA, so dass die Neueinstellung der Kontrollgruppe auf Darbepoetin alfa aus Sicht der AkdÄ adäquat ist. In der Screeningphase mussten alle Patienten zulassungskonform ein Serumferritin ≥ 100 ng/ml und eine TSAT ≥ 20 % aufweisen. Die

KDIGO-Leitlinie legt keinen Schwellenwert für eine Eisensubstitution fest. Sie empfiehlt jedoch eine i.v.-Eisensubstitution bei Patienten mit einer TSAT ≤ 30 % und einem Serumferritin ≤ 500 ng/ml, wenn ein Hb-Anstieg ohne Initiierung einer ESA-Therapie gewünscht ist. Laut KDIGO wäre somit ein größerer Anteil der Studienpopulation von CL-0016 für eine i.v.-Eisensubstitution in Frage gekommen. Zudem ist unklar, ob bei einem in der Screeningphase detektierten Eisenmangel eine ausreichend lange Zeitspanne zwischen der Eisensubstitution und dem Beginn der Studienmedikation lag. Daher ist nicht auszuschließen, dass die Anämie-bedingte Symptomatik sich bei einem Teil der Patienten nach adäquater Eisensubstitution so weit besserte, dass keine Indikation mehr für eine ESA- oder Vadadustat Therapie bestand. Die wesentliche Einschränkung der vorliegenden Studien-daten liegt in der sehr geringen Patientenzahl ohne ESA-Vortherapie (< 5 %). Ein valider Vergleich von Vadadustat mit ESA ist deshalb bei dieser Patientengruppe nicht möglich.

Bei der zweiten Indikation – Therapieumstellung nach vorausgehender ESA-Behandlung – ist aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die klinische Versorgung eingeschränkt. Patienten mit mangelndem Ansprechen auf ESA weisen häufig eine Eisenverwertungsstörung auf. In den INNO₂VATE-Studien erfolgte der Wechsel auf Vadadustat bzw. Darbepoetin alfa jedoch nicht aufgrund einer klinischen Umstellungsindikation, sondern allein studienbedingt bei stabil auf ESA eingestellten Patienten. Der mittlere Hb-Wert lag mit 10,2 g/dl im Zielbereich, so dass von einem ausreichenden Ansprechen auf ESA auszugehen ist. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Studienpopulation hinsichtlich ihres Eisenstoffwechsels nicht vergleichbar mit der Zielpopulation ist. Außerdem entspricht die Therapie der Kontrollgruppe nicht dem leitliniengerechten Vorgehen bei ESA-Hyposensitivität. Bei ESA-Hyposensitivität wäre laut KDIGO zunächst der systematische Ausschluss behandelbarer Ursachen der Anämie erforderlich (insbesondere Blutverlust und Entzündung). Sofern keine behandelbare Ursache identifizierbar ist, kann laut KDIGO nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung die ESA-Dosis bis Vierfach der Initialdosis erhöht werden, um einen weiteren Hb-Abfall zu verhindern. Ein Wechsel auf ein anderes ESA wird von der Leitlinie nicht empfohlen. In den INNO₂VATE-Studien erfolgte dagegen im Kontrollarm eine Umstellung auf Darbepoetin alfa, wenn die Patienten mit einem anderen ESA vorbehandelt waren. Dies betraf > 70 % der Patienten. Es ist anzunehmen, dass die klinisch nicht indizierte Therapieumstellung zu Hb-Schwankungen führte. Zudem war im Kontrollarm – entgegen der Zulassung von Darbepoetin alfa – keine Dosisreduktion bei einem Hb-Anstieg > 2 g/dl über vier Wochen vorgesehen. Dieses Vorgehen widerspricht den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie, da es das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.

Endpunkte

Im Vadadustat-Arm wurde die Studienmedikation deutlich häufiger abgebrochen als im Kontrollarm (CL-0016: 33 % vs. 26 %, CL-0017: 51 % vs. 37 %). Auch **Abbrüche wegen UE** waren unter Vadadustat statistisch häufiger als unter Darbepoetin alfa (CL-0016: 3 % vs. 1 %, CL-0017: 5 % vs. 1 %). Aus Sicht des pU ist der Behandlungsunterschied auf das offene Studiendesign zurückzuführen, da die Patienten es möglicherweise vorgezogen haben könnten, zurück zu der ihnen bekannten Medikation zu wechseln. Diese Argumentation er-

scheint nicht schlüssig. Da die Patienten nach entsprechender Aufklärung in die Studienteilnahme eingewilligt haben, ist von ihrer grundsätzlichen Aufgeschlossenheit gegenüber dem neuen Wirkstoff auszugehen. Es ist also anzunehmen, dass aus Sicht der Patienten unter Vadadustat eine schlechtere Wirksamkeit oder Verträglichkeit bestand als unter ihrer bisherigen Medikation. Aufgrund der ähnlichen Gesamtzahl an UE in den Studienarmen ist die klinische Relevanz der Therapieabbrüche jedoch unsicher. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.36–I.46; Dossier pU, Modul 4A, S. 119–699]

Bei der Erfassung **schwerer UE (SUE)** bestand in den INNO₂VATE-Studien ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Laut Studienprotokoll galt über die standardisierte Definition der International Conference on Harmonisation hinaus jedes Ereignis als schwerwiegend, das der Prüfarzt oder der Sponsor als solches einstufte. Insbesondere die Möglichkeit des Sponsors, Ereignisse – im Zweifelsfall auch entgegen der Einschätzung des Prüfarztes – als „schwerwiegend“ zu labeln, ist aus Sicht der AkdÄ mit einer validen Beurteilung dieses Endpunkts nicht vereinbar. Zudem bestehen, wie das IQWiG erläutert, Unsicherheiten bei der Nachbeobachtung, da nach Therapieabbruch keine standardisierte Visitenfrequenz vorgegeben war. Das erhebliche Verzerrungspotential ist besonders relevant, da der beobachtete Behandlungsunterschied gering ist und das Konfidenzintervall nahe an 1 heranreicht (relatives Risiko [RR] 0,93; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–0,99). Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus diesem Ergebnis kein gesicherter Vorteil von Vadadustat ableiten.

Bei einzelnen spezifischen UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist jedoch aus Sicht der AkdÄ fraglich:

- Die Gesamtzahl der Neoplasien („gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“) war unter Vadadustat geringer als unter Darbepoetin alfa. Aus Sicht der AkdÄ ist aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer und des breiten Konfidenzintervalls (95 % CI 0,44–0,96) am ehesten von einem Zufallsbefund aus-zugehen. Maligne Neoplasien traten in beiden Armen ähnlich häufig auf.
- Hyperkaliämien jeglicher Schwere waren unter Darbepoetin alfa häufiger als unter Vadadustat. Die Häufigkeit schwerwiegender Hyperkaliämien unterschied sich nicht. Die klinische Relevanz leichter Hyperkaliämien ist aus Sicht der AkdÄ gering.
- Unter Darbepoetin alfa kam es häufiger zu einer Verschlechterung der Hypertonie (16 % vs. 19 %). Bereits zu Studienbeginn war der Blutdruck im Mittel erhöht (143/77 mmHg). Ohne nähere Angaben zur Höhe des Blutdruckanstiegs lässt sich die klinische Relevanz einer weiteren Verschlechterung nicht beurteilen. Zudem besteht auch hier das oben erläuterte Verzerrungsrisiko durch die unsystematische Nachbeobachtung bei vorzeitigem Behandlungsende.

In den vorliegenden Analysen der INNO₂VATE-Studien wurden **Transfusionen** nicht berücksichtigt, wenn sie nach dem Therapieabbruch des Patienten erfolgten. Hierdurch wurden Symptomverschlechterungen nicht erfasst, die zunächst zu einem Therapieabbruch und anschließend – als Notfalltherapie – zu einer Transfusion führten. Aufgrund der deutlich höheren Rate an Therapieabbrüchen unter Vadadustat ist eine relevante Verzerrung

zugunsten von Vadadustat nicht auszuschließen. Zudem gab es einen weiten Ermessensspielraum des Prüfarztes, ob eine Transfusion indiziert war. So waren laut Modul 4A (S. 114) Transfusionen auch bei mäßigen Symptomen einer Anämie „nach dem Ermessen des Prüfarztes bei medizinischer Notwendigkeit zulässig“. Das Fehlen objektiver Transfusionskriterien birgt bei einer offenen Studie ein hohes Verzerrungspotential. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar.

Die Rate an **MACE** (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR 0,93; 95 % CI 0,79–1,11). Auch bezüglich einzelner kardiovaskulärer Ereignisse zeigte sich kein Behandlungsunterschied. Im Unterschied zu anderen UE wurden MACE durch ein verblindetes Komitee adjudiziert. Bei der Beurteilung dieser Endpunkte ist deshalb von einem geringen Verzerrungspotential trotz des offenen Studiendesigns auszugehen. Allerdings gilt nach Einschätzung der AkdÄ auch hier die oben wiedergegebene, durch das IQWiG nur auf die SUE bezogene Kritik an der unsystematischen Nachbeobachtung bei vorzeitigem Behandlungsende. Außerdem erscheint es aus Sicht der AkdÄ plausibel, dass die klinisch nicht indizierte ESA-Umstellung der Kontrollgruppe zu Hb-Schwankungen führte. Wie oben erläutert, erfolgte keine zulassungskonforme Dosisanpassung von Darbepoetin alfa. Hierdurch wurde potenziell das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Kontrollgruppe erhöht. Zur besseren Einordnung wäre eine Angabe der Hb-Werte in den Wochen vor und zum Zeitpunkt der kardiovaskulären Ereignisse hilfreich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur Beurteilung der Nutzenseite vorliegen und bezüglich der Verträglichkeit sowohl Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden (SUE) als auch für einen höheren Schaden (Abbruch wegen UE) bestehen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.46–I.54]

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass sich aus den vorliegenden Studiendaten keine bessere Verträglichkeit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa ableiten lässt. HIF spielen in verschiedenen Stadien der Karzinogenese eine pathophysiologisch wichtige Rolle. Erhöhte HIF-1-Spiegel waren in mehreren Studien assoziiert mit der Metastasierung von Tumoren, der Angiogenese, einer schlechten Patientenprognose sowie einer Therapieresistenz des Tumors (9, 10). Die INNO2VATE-Studien sind zu kurz, um das Neoplasie-Risiko unter Vadadustat zu beurteilen.

Der aus Patientensicht grundsätzlich relevante Vorteil der oralen Einnahme gegenüber einer s.c.- oder i.v.-Injektion ist bei Dialysepatienten mit Dauerzugang bzw. ohnehin notwendiger regelmäßiger Shunt-Punktion ohne Bedeutung. Zudem hat die Behandlung mit Vadadustat im Vergleich zu ESA den Nachteil, dass ein zeitlicher Abstand zu Phosphatbindern eingehalten werden muss (eine Stunde vor und zwei Stunden nach Einnahme von Vadadustat) (1). Diese Vorgabe ist für Patienten unter Dialyse schwer umzusetzen und könnte die Adhärenz stören.

Laut IQWiG ist nicht auszuschließen, dass sich bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums ein Nachteil hinsichtlich der Transfusionsfreiheit für den Interventionsarm ergeben könnte. Aus Sicht der AkdÄ sollte sich die abschließende Beurteilung des Zusatznutzens auf

die vom IQWiG geforderten Auswertungen stützen. Auf Basis der aktuell vorliegenden Daten folgt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Vadadustat nicht belegt ist.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Vadadustat bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG. Fachinformation „Vafseo 150 mg/300 mg/450 mg Filmtabletten“; Stand: April 2024.
2. Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Berlin; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf.
3. KDIGO 2024: Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; 105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
4. KDIGO 2012: Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(4).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1257 Roxadustat (renale Anämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A21-117 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5107/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Roxadustat_D-718.pdf (letzter Zugriff: 13. September 2024). Köln; 13.12.2021.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Evrenzo® (Roxadustat) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 13. September 2024); Amsterdam, 24.6.2021
EMA/CHMP/393136/2021; Procedure No. EMEA/H/C/004871/0000.
7. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation „Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten“; Stand: Juni 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). Berlin; 3.3.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_BAnz.pdf.
9. Brian M Ortmann. Hypoxia-inducible factor in cancer: from pathway regulation to therapeutic opportunity. *BMJ Oncology* 2024; 3(1):e000154. Verfügbar unter: <https://bmjoncologysite-bmj.vercel.app/content/3/1/e000154>.
10. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(5):378–89. doi: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.