

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vadadustat (Symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger
chronischer Nierenerkrankung)

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. November 2024 (BAnz AT 15.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vadadustat wie folgt ergänzt:**

Vadadustat

Beschluss vom: 22. November 2024

In Kraft getreten am: 22. November 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. April 2024):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-67) und dem Addendum (A24-106), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil bei dem Endpunkt SUE und im Detail bei spezifischen UE; Nachteil bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studien CI-0016 und CI-0017: offene RCTs; Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Mortalität

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 (%)	
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

Morbidität

Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)					
CI-0016	179	k. A.	186	k. A.	0,97 [0,90; 1,05] ^d ; k. A.
CI-0017	1768	k. A.	1769	k. A.	0,98 [0,96; 1,01] ^d ; k. A.
gesamt	1947	1621 (83,3)	1955	1659 (84,9)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,190 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
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 ^e
CI-0017	1768	973 (55,0)	1769	1032 (58,3)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,029 ^e
gesamt					0,93 [0,89; 0,99]; 0,013 ^f
Abbruch wegen UEs					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	2 (1,1)	2,60 [0,50; 13,60]; 0,242 ^e

CI-0017	1768	91 (5,2)	1769	20 (1,1)	4,50 [2,79; 7,26]; < 0,001 ^e
gesamt					4,31 [2,72; 6,83]; < 0,001 ^f
MACE ^g					
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 ^h
kardiovaskuläre Mortalität ⁱ					
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 ^h
nicht tödlicher Myokardinfarkt ⁱ					
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 ^h
nicht tödlicher Schlaganfall ⁱ					
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 ^h
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
CI-0016	179	11 (6,1)	186	7 (3,8)	1,63 [0,65; 4,12]; 0,310
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 ^h
thromboembolische Ereignisse ⁱ					
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 ^h
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 ^h
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) ^k					
CI-0016	179	5 (2,8)	186	6 (3,2)	0,94 [0,27; 3,30]; 0,926 ^e

CI-0017	1768	45 (2,5)	1769	46 (2,6)	0,98 [0,65; 1,46]; 0,906 ^e
gesamt					0,97 [0,66; 1,43]; 0,888 ^f
Herzerkrankungen (SOC, SUE)					
CI-0016	179	23 (12,8)	186	25 (13,4)	0,96 [0,56; 1,62]; 0,878 ^l
CI-0017	1768	296 (16,7)	1769	353 (20,0)	0,84 [0,73; 0,96]; 0,015 ^l
gesamt					0,85 [0,74; 0,97]; 0,015 ^f
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 ^l
gesamt					0,65 [0,44; 0,96]; 0,030 ^f
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 ^l
gesamt					0,51 [0,28; 0,93]; 0,027 ^f
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 ^l
gesamt					0,46 [0,23; 0,92]; 0,028 ^f
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)					

- 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
- c. Sofern nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- d. Effektberechnung über Vierfeldertafel, KI über Normalverteilungsannahme
- e. 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
- f. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation
- g. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“; nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee
- h. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)
- i. Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.
- j. bestehend aus den Komponenten: arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose, nach Prüfung durch das Endpunkt-Adjudizierungskomitee
- k. operationalisiert als Comprehensive SMQ broad
- l. RR: unstratifiziert, KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Fisher-Test

Verwendete Abkürzungen:

EU: europäische Union; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; 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; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

ca. 60 800 – 71 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vafseo (Wirkstoff: Vadadustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vafseo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vadadustat sollte durch in der Anämiebehandlung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hämoglobin-Spiegel erzielt wird.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vadadustat	2 995,87 € - 11 876,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar
Epoetin alfa	1 529,14 € - 8 918,48 €
Epoetin beta	2 469,80 € - 24 961,11 €
Epoetin theta	2 469,80 € - 24 961,11 €
Epoetin zeta	1 529,14 € - 8 918,48 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken