

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vadadustat (Vafseo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>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.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>18</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vadadustat am 1. Juni 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Vadadustat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vadadustat (Vafseo) gemäß Fachinformation**

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 22.11.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vadadustat:**

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

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Vadadustat sind bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung der HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor Roxadustat und die folgenden Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESA) zugelassen: Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta.

Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta sind als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erbringbar ist, kommt die Erythrozytentransfusion in Betracht.
- zu 3. Es liegen mehrere Beschlüsse des G-BA zum Anwendungsgebiet und den dafür verwendeten Wirkstoffen vor. Die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) regelt

unter Nummer 17, 43 und 44 die Verordnungsfähigkeit von Eisen-(II)-Verbindungen sowie wasserlöslichen Vitaminen in Teilen des Anwendungsgebietes. In Anlage III der AM-RL liegt gemäß Nummer 8 ein Verordnungs Ausschluss zu Antianämika-Kombinationen vor. In Anlage IV findet sich ein relevanter Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie.

Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 - werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Für das Anwendungsgebiet der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Roxadustat vor (Beschluss vom 3. März 2022).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Die Leitlinien empfehlen übereinstimmend in der vorliegenden Therapiesituation die Behandlung mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff. Innerhalb dieser Wirkstoffklasse werden alle zugelassenen Optionen (Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta) als gleichermaßen zweckmäßig angesehen. Die Behandlung mit Erythrozyten-Transfusionen wird hingegen insbesondere aufgrund einer möglichen Alloimmunisierung und dadurch bedingter potentieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation nur nachrangig empfohlen.

Für den Wirkstoff Roxadustat wurde bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei Roxadustat um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird der Wirkstoff Roxadustat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta) die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Für den Einsatz eines Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffes wird vorausgesetzt, dass andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) ausgeschlossen

sind. Die Behandlung sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab einem Hämoglobin-Wert  $\leq 10,0$  g/dl erwogen werden.<sup>2</sup>

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Mangel an Eisen, wasserlöslichen Vitaminen), leitlinien- und zulassungskonform sichergestellt ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vadadustat wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien CI-0016 und CI-0017 vor. Darüber hinaus identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zwei weitere Studien (MT-6548-J03 und CI-0036), schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus.

#### Studien CI-0016 und CI-0017

Beide Studien sind unverblindete, multizentrische, parallele RCTs zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Erhaltungsdialyse 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 Patientinnen und Patienten mit einer Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse untersucht. Ursprünglich wurden in die Studie CI-0016 nur Patientinnen und Patienten ohne dauerhafte ESA-Vortherapie eingeschlossen, nach einer Protolländerung war auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer dauerhaften ESA-Vortherapie erlaubt. Im Unterschied dazu untersuchte die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen) und ausschließlich mit dauerhafter ESA-Vortherapie.

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;  $\geq 9,5$  g/dl).

---

<sup>2</sup> Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie), Beschluss vom 23. Juni 2011

In der Studie CI-0017 wurden 3 554 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit Vadadustat (N = 1 777) und den Vergleichsarm mit Darbepoetin alfa (N = 1 777) 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.

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.

### Studien MT-6548-J03 und CI-0036

Die Studie MT-6548-J03 ist eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Vadadustat mit Darbepoetin alfa, die in Japan durchgeführt wurde. Bei der Studie bestehen Unsicherheiten, inwieweit das Vorliegen eines Eisenmangels als Ursache der symptomatischen Anämie vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden kann. Zudem umfasst die Studie mit 323 Patientinnen und Patienten insgesamt weniger als 10 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017, sodass davon auszugehen ist, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studie 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. Bei der Studie bestehen Unsicherheiten bezüglich der zulassungskonformen maximalen Dosis von Vadadustat im Studienverlauf. Zudem umfasst die potentiell relevante Teilpopulation der Studie mit 165 Patientinnen und Patienten insgesamt nur ca. 4 % der Studienpopulation der beiden eingeschlossenen Studien CI-0016 und CI-0017, sodass davon auszugehen ist, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Morbidität

##### *Transfusionsfreiheit*

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zur Transfusionsfreiheit zu Woche 52 vor. Diese Auswertungen berücksichtigen jedoch keine Erhebungen nach dem Therapieabbruch der Patientinnen und Patienten. Somit werden Patientinnen und Patienten, die nach ihrem Therapieabbruch eine Transfusion erhalten haben, trotzdem als transfusionsfrei gezählt, wobei ein Zusammenhang zwischen Abbruch und späterer Transfusion jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer je Studienarm und es ist unklar, inwieweit unterschiedliche

Beobachtungsdauern vorliegen. Diese Auswertungen werden daher als nicht geeignet bewertet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion ab Studienbeginn bis zum Studienende nach. In diesen Auswertungen werden auch Erythrozyten-Transfusionen berücksichtigt, die nach einem vorzeitigen Therapieabbruch erfolgten. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion vor. Die nachgereichten Daten zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozyten-Transfusion umfassen den gesamten Studienzeitraum. Somit wird in diesen Auswertungen für beide Behandlungsarme derselbe Beobachtungszeitraum betrachtet.

Wie zuvor schon ausgeführt, werden Erythrozyten-Transfusionen zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge einer chronischen Nierenerkrankung insbesondere aufgrund einer möglichen Alloimmunisierung und dadurch bedingter potentieller Komplikationen bei einer nachfolgenden Nierentransplantation nur nachrangig empfohlen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Kliniker ausgeführt, dass Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert haben. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der langfristigen Folgekomplikationen von Transfusionsgaben, wie der Bildung von Alloantikörpern und einer chronischen Eisenüberladung, stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen jedoch grundsätzlich ein zu berücksichtigendes Therapieziel dar. Daher werden die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit vorliegend ergänzend dargestellt.

### Lebensqualität

Es wurden in den Studien CI-0016 und CI-0017 keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Vorteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

Hierbei sei angemerkt, dass Unsicherheiten zur zulassungskonformen Dosierung von Darbepoetin alfa im Vergleichsarm bestehen, die auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben nicht ausgeräumt werden konnten.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Nachteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

### *Major Adverse Cardiovascular Events (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 Gefäßzugangstrome) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Lebertoxizität*

Für den Endpunkt Lebertoxizität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Im *Detail* zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für die spezifischen UEs „Herzerkrankungen (SOC, SUE)“, „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)“, „Harnwegsinfektion (PT, SUE)“ und „Gemütszustand verändert (PT, SUE)“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen die offenen, randomisierten Studien CI-0016 und CI-0017 vor, in denen Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei dem Endpunkt SUE sowie im Detail bei mehreren spezifischen UE in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 statistisch signifikante Vorteile für Vadadustat. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich hingegen in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 ein statistisch signifikanter Nachteil für Vadadustat.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit ausschließlich bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da in dieser Endpunktkategorie sowohl positive als auch negative Effekte für den Wirkstoff Vadadustat auftreten, wird in der Gesamtabwägung kein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vafseo mit dem Wirkstoff Vadadustat. Vadadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Erythropese-stimulierenden Wirkstoffe Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs CI-0016 und CI-0017 vor, in denen Vadadustat mit Darbepoetin alfa verglichen wurde.

Beim Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Metaanalyse für den Endpunkt SUE sowie im Detail bei mehreren spezifischen UE statistisch signifikante Vorteile für Vadadustat, welchen ein statistisch signifikanter Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UE gegenübersteht. In der Gesamtschau wird daher kein Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten ergeben sich aus der Nichtberücksichtigung zusätzlicher EBM-Ziffern als Aufgreifkriterium für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten und aus zwischen den herangezogenen Publikationen abweichenden Betrachtungszeiträumen, in denen Patientinnen und Patienten eine ESA-Verordnung erhalten haben. Insgesamt liegen die Patientenzahlen trotz der Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung.

## **2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)<sup>3</sup>.

Die Dosierung erfolgt individuell, um einen Hämoglobinwert von 10 bis 12 g/dl zu erreichen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die Dosierungsangaben der Anfangs- sowie der Maximaldosierungen der Fachinformationen zugrunde gelegt. Für die Wirkstoffe Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Darbepoetin alfa ist den Fachinformationen keine maximale Dosierung als Berechnungsgrundlage zu entnehmen.

Aus der Substanzklasse der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe stehen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung folgende Wirkstoffe zur Wahl: Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-PEG-Epoetin beta. Die Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe sind in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst. Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 - werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

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

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vadadustat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erythropoese-stimulierender Wirkstoff				
Epoetin alfa/ Epoetin zeta	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2	104,2
	kontinuierlich, 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,3
Epoetin beta	kontinuierlich, 1 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,3
Epoetin theta	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2	104,2
	kontinuierlich, 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3	156,3
Darbepoetin alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Methoxy-PEG- Epoetin beta	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vadadustat	150 mg – 300 mg	150 mg – 600 mg	1 x 150 mg – 2 x 300 mg	365,0	365 x 150 mg – 730 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erythropoese-stimulierender Wirkstoff					
Epoetin alfa/ Epoetin zeta	25 I.E./kg KG = 1 942,5 I.E. -	1 942,5 I.E. -	1 x 2 000 I.E. -	104,2 -	104,2 x 2 000 I.E. -
	100 i.E./kg KG = 7770 I.E.	7 770 I.E.	1 x 8 000 I.E.	156,3	156,3 x 8 000 I.E.
Epoetin beta	20 I.E./kg KG = 1 554 I.E.	1 554 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E.
	720 I.E./kg KG = 55 944 I.E.	55 944 I.E.	2 x 30 000 I.E.	52,1	104,2 x 30 000 I.E.
Epoetin theta	20 I.E./kg KG = 1 554 I.E.	1 554 I.E.	1 x 2 000 I.E.	156,3	156,3 x 2 000 I.E.
	350 I.E./kg KG = 27 195 I.E.	27 195 I.E.	1 x 30 000 I.E.	104,2	104,2 x 30 000 I.E.
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar				
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar				

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Vadadustat 150 mg	98 FTA	852,97 €	2,00 €	46,60 €	804,37 €
Vadadustat 300 mg	98 FTA	1 689,55 €	2,00 €	93,20 €	1 594,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Darbepoetin alfa	nicht bezifferbar				
Epoetin alfa 2 000 I.E. <sup>4</sup>	6 IFE	96,81 €	2,00 €	6,76 €	88,05 €
Epoetin alfa 8 000 I.E. <sup>4</sup>	6 FER	372,96 €	2,00 €	28,60 €	342,36 €
Epoetin beta 2 000 I.E. <sup>4</sup>	6 ILO	96,81 €	2,00 €	0,00 €	94,81 €
Epoetin beta 30 000 I.E. <sup>4</sup>	4 ILO	960,20 €	2,00 €	0,00 €	958,20 €
Epoetin theta 2 000 I.E. <sup>4</sup>	6 FER	96,81 €	2,00 €	0,00 €	94,81 €
Epoetin theta 30 000 I.E. <sup>4</sup>	4 FER	960,20 €	2,00 €	0,00 €	958,20 €
Epoetin zeta 2 000 I.E. <sup>4</sup>	6 FER	96,81 €	2,00 €	6,76 €	88,05 €
Epoetin zeta 8 000 I.E. <sup>4</sup>	6 FER	372,96 €	2,00 €	28,60 €	342,36 €
Methoxy-PEG-Epoetin beta	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

<sup>4</sup> Festbetrag

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation

keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Vadadustat (Vafseo); Vafseo 150/300/450 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vadadustat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Mai 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vadadustat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt.

Mit Schreiben vom 8. Oktober 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Oktober 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Oktober 2024 6. November 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken