

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Vadadustat (Vafseo®)*

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Behandlung der symptomatischen Anämie bei  
dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 01.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: GFR-Stadien bei CKD [2, 3] .....	11
Tabelle 3-2: Albuminurie-Stadien der CKD [2, 3] .....	12
Tabelle 3-3: Anzahl der dialysepflichtigen GKV-Patienten gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67].....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der dialysepflichtigen Patienten in der Gesamtbevölkerung gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67].....	25
Tabelle 3-5: Altersverteilung der dialysepflichtigen GKV-Patienten gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67] .....	25
Tabelle 3-6: Übersicht der Ergebnisse zur Prävalenz der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten .....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-8: Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	65
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-19: Dosistitration von Vafseo .....	75
Tabelle 3-20: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen .....	80
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen.....	83
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	86

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten sowie der  
Maßnahmen zur Risikominimierung..... 86

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 88

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Verteilung der Anzahl der dialysepflichtigen GKV-Patienten über die Altersgruppen hinweg gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67] .....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio ( <i>albumin creatinine ratio</i> )
AER	Albuminausscheidungsrate ( <i>albumin excretion rate</i> )
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
CKD-MBD	<i>CKD – Mineral and Bone Disorder</i>
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYPs	Cytochrom-P450-Enzyme
DD	Dialysepflichtig ( <i>dialysis-dependent</i> )
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
EPO-R	Erythropoetin-Rezeptor
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
EU	Europäische Union
FSP	Fertigspritze
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
I.E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit ( <i>international unit</i> )
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
NDD	Nicht-dialysepflichtig ( <i>non-dialysis-dependent</i> )
OAT	Organo-Anion-Transporter
PEG	Polyethylenglycol
PHD	<i>Prolyl hydroxylase domain</i>
PJ	Patientenjahre
PRCA	<i>Pure red cell aplasia</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TIBC	Gesamteisenbindungskapazität ( <i>total iron binding capacity</i> )
TSAT	Transferrinsättigung ( <i>transferrin saturation</i> )
ULN	Obere Grenze der Norm ( <i>upper limit of normal</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

In der hier vorliegenden Indikation stellen die sogenannten ESA (Erythropoese-stimulierenden Agenzien) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vadadustat dar:

- *Ein ESA (Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta)*

Diese zVT wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer: 2018-B-239) festgelegt [2].

MEDICE stimmt mit der Benennung der ESA als geeignete zVT für Vadadustat überein.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 10.01.2019 fand gemäß § 8 AM-NutzenV ein G-BA-Beratungsgespräch unter der Vorgangsnummer 2018-B-239 zu Vadadustat für das Anwendungsgebiet „Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD)“ statt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde vom G-BA folgende zVT benannt [2]:

- *„Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta“*

Nachfolgend hat der G-BA diese zVT in seinem Beschluss vom 03.03.2022 zum Wirkstoff Roxadustat bestätigt. So lautet die vom G-BA festgelegte zVT für Roxadustat, welches zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung zugelassen ist, wie folgt [3]:

- *„Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA) (Darbepoetin alfa oder Epoetin (alfa, zeta) oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Methoxy-PEG-Epoetin beta)“*

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

Die im Abschnitt 3.1.1 benannte zVT entspricht der Festlegung des G-BA aus der Beratung vom 10.01.2019 (Vorgangsnummer 2018-B-239) [2].

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die in Abschnitt 3.1 gemachten Angaben wurde die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2018-B-239 herangezogen [2]. Weiterhin wurden die aktuelle Fachinformation von Vadadustat und die Internetseite des G-BA als Quellen verwendet [1, 3].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-239 – Vadadustat zur Behandlung der Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) [VERTRAULICH].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Roxadustat\\_D-718\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_BAnz.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Vadadustat (Vafseo®) wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

Die CKD ist definiert als strukturelle Nierenveränderung oder eingeschränkte Nierenfunktion, die seit mindestens drei Monaten besteht und die Gesundheit des Patienten<sup>1</sup> beeinträchtigt [2]. Die CKD ist dabei durch einen meist fortschreitenden und irreversiblen Verlust der Nierenfunktionen gekennzeichnet und wird nach Ursache, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Ausmaß der Albuminurie (Auftreten von Albumin im Urin) klassifiziert, wobei höhere Stadien auf einen fortschreitenden Nierenfunktionsverlust hinweisen (Tabelle 3-1, Tabelle 3-2).

Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierte Volumen und stellt somit einen entscheidenden Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion dar. Die GFR wird anhand von Alter, Geschlecht und Serumkreatinin geschätzt (geschätzte GFR, eGFR) [2, 3]. Eine chronische Nierenerkrankung liegt vor, wenn die GFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten fällt (GFR-Stadium G3a bis G5) [2].

Tabelle 3-1: GFR-Stadien bei CKD [2, 3]

GFR-Stadium	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Bezeichnung
G1	≥ 90	Normal oder hoch <sup>1</sup>
G2	60–89	Leichtgradig eingeschränkt <sup>1</sup>
G3a	45–59	Leicht- bis mäßiggradig eingeschränkt
G3b	30–44	Mäßig- bis hochgradig eingeschränkt
G4	15–29	Hochgradig eingeschränkt
G5	< 15	Terminale Niereninsuffizienz

<sup>1</sup> Im nachfolgenden Text wird aus Gründen der sprachlichen Einfachheit und Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dies dient allein der Vereinfachung und bezieht sich auf alle Geschlechter gleichermaßen. Unser Ziel ist es, alle Leserinnen und Leser anzusprechen, unabhängig von Geschlecht und Identität.

GFR-Stadium	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Bezeichnung
1) Im Vergleich zu Jungerwachsenen; in Abwesenheit von Anhaltspunkten für Nierenschaden, entsprechen die GFR-Stadien G1 und G2 nicht der Definition für das Vorliegen einer Nierenerkrankung. GFR: glomeruläre Filtrationsrate		

Zur Bestimmung der Albuminausscheidung wird in der klinischen Praxis meist Albumin und Kreatinin im Spontanurin gemessen und als Verhältnis angegeben [2].

Tabelle 3-2: Albuminurie-Stadien der CKD [2, 3]

Stadium	Albuminausscheidungsrate (Albumin Excretion Rate, AER) mg/24 h	Albumin-Kreatinin-Ratio (Albumin Creatinine Ratio, ACR)		Bezeichnung
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal bis leicht erhöht
A2	30–300	3–30	30–300	Mäßig erhöht <sup>1</sup>
A3	> 300	> 30	> 300	Stark erhöht <sup>2</sup>

1) Im Vergleich zum Jungerwachsenen  
2) Inklusive nephrotisches Syndrom (Albuminausscheidung meist > 2220 mg/g; 220 mg/mmol). Als nephrotisches Syndrom wird die Kombination aus einer schweren Proteinurie (eine vermehrte Eiweißausscheidung über den Urin), einer Hypalbuminämie (ein erniedrigtes Albumineiweiß im Blut) und Ödemen („Wassereinlagerungen“) bezeichnet.

Verschiedene Ätiologien können zur Entstehung der CKD beitragen. Zu den primären Ursachen der chronischen Nierenerkrankung zählen Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie (Bluthochdruck). Zusätzlich können aber auch weitere Ursachen wie beispielsweise eine medikamenteninduzierte interstitielle Nephritis (eine entzündliche Erkrankung der Niere) die Pathogenese der CKD begünstigen [3].

Die CKD ist durch eine Fülle von klinischen Manifestationen gekennzeichnet, die den Grad der Niereninsuffizienz widerspiegeln. Ein wesentliches Merkmal ist die Asymptomatik in den frühen Stadien, wodurch die CKD oft erst in fortgeschrittenen Phasen diagnostiziert wird. Mit fortschreitendem Nierenfunktionsverlust können jedoch diverse Symptome auftreten, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [4]. Häufige Symptome der CKD umfassen unter anderem Fatigue, Müdigkeit und Schwäche, die auf den Energiemangel durch die gestörte Ausscheidung von Stoffwechselprodukten zurückzuführen sind. Zudem manifestieren sich Ödeme aufgrund der renalen Retention von Natrium und Wasser, während die Dysregulation des Elektrolythaushalts zur Entwicklung einer Hypertonie beitragen kann [4].

Aufgrund des fortschreitenden Charakters der Erkrankung sollten Patienten mit einer GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bereits frühzeitig über potenzielle Nierenersatzverfahren – hierzu zählen die Hämodialyse, die Peritonealdialyse sowie eine Nierentransplantation – aufgeklärt werden [5]. Dies ermöglicht die rechtzeitige Vorbereitung, einschließlich der notwendigen Maßnahmen wie der Schaffung eines Dialysezugangs [5, 6]. Die Mehrheit der Patienten, die dialysepflichtig ist, wird ambulant in Dialysezentren behandelt. Alternativ

existieren aber auch Verfahren, die von Patienten selbst zu Hause angewandt werden können [6].

In Deutschland ist die Hämodialyse die am weitesten verbreitete Form der Dialyse. Bei diesem Verfahren wird das Blut mithilfe einer Dialyseflüssigkeit außerhalb des Körpers über Schläuche in einer Maschine gereinigt. Die Dialyse findet üblicherweise dreimal pro Woche statt, wobei eine einzelne Sitzung in der Regel etwa vier bis fünf Stunden dauert. Für die Durchführung der Hämodialyse ist ein geeigneter Zugang zum Blutkreislauf erforderlich. Da die oberflächlichen Venen dafür nicht geeignet sind, muss vor Beginn der Hämodialyse eine Vene mit einer Arterie am Unterarm im Rahmen eines operativen Eingriffs verbunden werden. Durch diesen 'Kurzschluss' – auch bekannt als arteriovenöse Fistel oder Shunt – entsteht ein leicht vergrößertes Blutgefäß, in das bei jeder Dialysebehandlung Kanülen eingeführt werden können [6]. Der Dialysezugang ist ursächlich für häufig auftretende Komplikationen bei der Hämodialyse, wie beispielsweise Entzündungen des neu geschaffenen Blutgefäßes oder Thrombosen [6].

Dagegen wird bei der Peritonealdialyse das Blut nicht extern, sondern innerhalb der Bauchhöhle mithilfe einer Dialyseflüssigkeit gereinigt. Dazu wird den Patienten ein dünner Kunststoffkatheter in die Bauchhöhle implantiert, über den die Dialyseflüssigkeit in die Bauchhöhle eingeleitet wird. Nach einer bestimmten Zeit wird die Dialyseflüssigkeit wieder abgelassen und durch frische ersetzt. Diese Dialyseform kann eigenständig zu Hause durchgeführt werden [6].

Mit zunehmender Krankheitschwere weisen Patienten mit CKD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung spezifischer CKD-assoziiertes Zweiterkrankungen auf. Hierzu zählen beispielsweise Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels (auch bezeichnet als *CKD – Mineral and Bone Disorder*, CKD-MBD) oder der Elektrolyte (z. B. Auftreten einer Hyperkaliämie). So stellt die Hyperkaliämie eine häufige Komplikation bei Patienten mit CKD dar. Dies ist auf eine verminderte renale Kaliumausscheidung zurückzuführen und wird zusätzlich durch kaliumreiche Ernährung oder Hyperkaliämie-induzierende Komedikation begünstigt [7]. Weiterhin kann bei diesen Patienten eine metabolische Azidose („Übersäuerung“ des Blutes) sowie Störungen des Lipidmetabolismus auftreten oder sich eine renale Anämie entwickeln [8-11].

### **Renale Anämie infolge einer CKD**

Mit zunehmendem Schweregrad der CKD steigt auch die Prävalenz und Schwere der renalen Anämie an. Eine in den USA durchgeführte Studie ergab, dass die Prävalenz der Anämie bei Patienten im Stadium G1 und G2 bei 15 %, im Stadium G3 bei 20 %, im Stadium G4 bei 65 % und im Endstadium bei 75 % liegt [12].

Hierbei ist die renale Anämie mit kardiovaskulären Komorbiditäten, einer verminderten Lebensqualität und höheren Mortalität assoziiert und somit als schwerwiegende Komplikation der CKD einzustufen [13-16].

Bei einer Anämie liegt eine verringerte Qualität oder Quantität der Erythrozyten vor, wodurch die Sauerstofftransportkapazität im Blut nicht ausreicht, um die physiologischen Anforderungen zu erfüllen. Eine renale Anämie ist definiert als ein Hb-Wert von  $< 13$  g/dl bei Männern und  $< 12$  g/dl bei Frauen [17]. Die Diagnose einer renalen Anämie erfolgt durch Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Dazu sind eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung auf Blutungszeichen sowie die Bestimmung der Eisenparameter, Vitamin B12 und Folsäure im Blut erforderlich [18]. In der Regel manifestiert sich eine renale Anämie typischerweise bei einer eGFR von  $\leq 30$  ml/min. Die Erythrozyten sind normochrom und normozytär.

Die renale Anämie ist multifaktoriell bedingt. Wesentliche Faktoren sind einerseits eine unzureichende Stimulation der Erythropoese infolge eines Mangels an Erythropoetin (EPO) und andererseits eine verringerte Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese [14, 19].

In Anbetracht des Ausmaßes der Anämie besteht bei CKD-Patienten ein relativer EPO-Mangel; so weisen Anämie-Patienten mit CKD in der Regel eine deutlich niedrigere EPO-Konzentration im Blut auf als Anämie-Patienten ohne CKD [15]. Im Verlauf der CKD verringert sich aufgrund der zunehmenden Funktionseinschränkung der Niere die endogene EPO-Produktion [14]. Dabei wird die Expression von EPO vor allem durch den Transkriptionsfaktor HIF (Hypoxie-induzierter Faktor) reguliert [20, 21]. HIF ist ein Heterodimer aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit, welche konstitutiv exprimiert werden, während die Menge an verfügbarem HIF- $\alpha$  sauerstoffabhängig reguliert wird. Bei ausreichender Sauerstoffsättigung wird HIF- $\alpha$  durch die Prolylhydroxylase PHD (*prolyl hydroxylase domain*) an zwei konservierten Prolin-Resten hydroxyliert, was zur Degradation von HIF- $\alpha$  im Proteasom führt [20, 21]. Infolge der verminderten Durchblutung der Niere bei CKD-Patienten kommt es zu einer Adaption des Nierengewebes an die verringerte Sauerstoffzufuhr, indem der Sauerstoffverbrauch gesenkt wird. In der Konsequenz bleibt die PHD aktiv und die Expression von EPO wird trotz Vorliegen einer Anämie nicht ausreichend induziert (vgl. Modul 2) [14, 22].

Zudem kommt es infolge der verminderten Filtrationsleistung der Nieren zu einer Anreicherung harnpflichtiger Substanzen im Blut (Urämie). Es wird vermutet, dass die Urämietoxine zu einem verringerten Ansprechen der erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark auf EPO führen [20].

Außerdem ist die CKD mit systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert, die mit der verstärkten Expression proinflammatorischer Zytokine einhergehen [23]. Es wurde gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine einerseits die Expression von EPO sowie EPO-Rezeptoren (EPO-R) verringern und andererseits die Proliferation und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen inhibieren [14].

Darüber hinaus ist bei Patienten mit CKD ein funktioneller Eisenmangel zu beobachten [24]. Das bedeutet, dass grundsätzlich genügend Speichereisen im Körper vorhanden ist, aber nicht genügend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) beeinflussen die Eisenhomöostase unter anderem über die Induktion der Heparin-Expression in der Leber [19]. Zusätzlich trägt auch die verminderte Ausscheidung

von Hepcidin aufgrund der beeinträchtigten Nierenfunktion zu einer Erhöhung der Hepcidin-Konzentration im Organismus bei [19]. Die erhöhte Hepcidin-Konzentration bei Patienten mit CKD hat zur Folge, dass weniger Eisen aus der Nahrung und den Eisenspeichern freigesetzt und für die Erythropoese genutzt werden kann [19, 25].

Zusätzlich zu einem funktionellen Eisenmangel kann auch ein absoluter Eisenmangel infolge des Blutverlustes bei der Hämodialyse bestehen [26].

### ***Symptome der renalen Anämie***

Eine renale Anämie kann sich durch eine Vielzahl von belastenden Symptomen manifestieren, in der Regel wird eine klinische Symptomatik bei Hb-Werten  $\leq 10$  g/dl beobachtet [27]. Zu den typischen Symptomen zählen unter anderem Blässe, Müdigkeit, Schwäche, stark reduzierte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, erhöhte Infektanfälligkeit, Kurzatmigkeit und Tachykardie [28, 29]. Die renale Anämie trägt damit wesentlich zur schweren Symptomlast der CKD bei [2, 29].

### ***Therapie der symptomatischen Anämie infolge einer CKD bei Patienten mit chronischer Erhaltungsdialyse***

Die therapeutischen Ziele bei der Behandlung von renaler Anämie umfassen die Verbesserung der Symptomatik der Anämie, die Reduzierung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos insbesondere bei schwerer Anämie (Hämoglobin-(Hb-)Konzentration  $< 9$  g/dl) sowie die Vermeidung von Bluttransfusionen [17, 30]. Für Dialysepatienten wird ein Hb-Zielwert von  $< 11,5$  g/dl empfohlen [17]. Dagegen stellt die vollständige Normalisierung des Hb-Wertes kein Therapieziel bei der Behandlung der renalen Anämie dar [33]. So konnte gezeigt werden, dass ein höherer Hb-Zielwert für die Patienten mit kardiovaskulären Risiken wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Thrombosen einhergeht. Aufgrund dieser Sicherheitsrisiken muss der Hb-Wert sorgfältig überwacht werden [31-33].

Die Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit CKD basiert auf drei grundlegenden Säulen: Grundsätzlich sollten präventive Maßnahmen zur Verhinderung von latentem Eisen- oder Blutverlust umgesetzt werden. Außerdem ist eine Eisenersatztherapie, die sowohl intravenös oder auch oral erfolgen kann, indiziert. Sollten mit diesen Maßnahmen keine ausreichenden Therapieerfolge erzielt werden, ist außerdem eine Therapie mit ESA (subkutan oder intravenös) oder mit HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) – hierzu zählen Roxadustat und Vadadustat – als orale Therapieoption angezeigt [17, 34].

### ***Eisensupplementierung***

Die Kernkomponente in der Therapie der renalen Anämie stellt zunächst die Gabe von Eisen dar. Ist die alleinige Eisensupplementierung nicht ausreichend, ist die Behandlung mit einem ESA indiziert.

Darüber hinaus ist die Gabe von Eisen indiziert, um die Entwicklung eines Eisenmangels bei mit ESA behandelten Patienten zu verhindern, den Hb-Spiegel mit oder ohne ESA-Behandlung



zu erhöhen und die notwendige ESA-Dosis bei Patienten unter ESA-Therapie zu reduzieren [17]. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Eisengabe eine Einsparung von ESA erzielt werden kann. Dies ist im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen von hohen ESA-Dosen sinnvoll [18].

Die Substitution kann grundsätzlich sowohl durch orale als auch intravenöse Eisenpräparate erfolgen. Allerdings liegt bei Patienten mit CKD oftmals eine Inflammation, die mit einem erhöhten Hepcidinspiegel einhergeht, vor, wodurch nur ein reduzierter Anteil des oral aufgenommenen Eisens resorbiert wird [35]. Weiterhin können bei der oralen Einnahme von Eisen erhebliche gastrointestinale Unverträglichkeiten auftreten [36]. Gemäß der Leitlinie der KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) wird bei Patienten mit CKD, die unter symptomatischer Anämie leiden und bei denen die Transferrinsättigung unter 30 % sowie der Ferritinspiegel unter 500 µg/l liegt, eine intravenöse Eisensubstitution empfohlen [17].

#### *Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)*

Die Entwicklung des rekombinanten EPO gegen Ende der 1980er-Jahre sowie nachfolgend der Einführung der Derivate, sogenannte ESA, markierte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der renalen Anämie [20]. Zuvor konnte die renale Anämie lediglich mit Bluttransfusionen, die mit verschiedenen Komplikationen und Risiken wie Infektionen, Transfusionsreaktionen und Eisenüberladung einhergingen, behandelt werden. Gleichzeitig war die Lebensqualität der betroffenen Patienten trotz Behandlung aufgrund der erzielten Hb-Werte von nur 7–9 g/dl stark beeinträchtigt [37]. ESA werden in der Regel in Kombination mit einer Eisensupplementation verwendet [13, 17, 38].

Vor Therapiebeginn mit ESA sollte eine Standarddiagnostik der Anämie erfolgen, um andere, nicht renale Ursachen wie einen Eisenmangel, Vitaminmangelzustände oder weitere Erkrankungen wie z. B. des Knochenmarks auszuschließen [30]. Die Diagnostik umfasst dabei neben Parametern der Erythrozyten auch die Retikulozytenzahl, das Serum-Eisen, die Gesamteisenbindungskapazität (*total iron binding capacity*, TIBC), die Transferrinsättigung (TSAT, *transferrin saturation*), das Serum-Ferritin, die Folsäure und den Vitamin-B12-Spiegel sowie eine Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl [30]. Eine Behandlung mit ESA sollte bei Patienten mit CKD und einem Hb-Wert unter 10 g/dl unter Berücksichtigung der Symptome, der Hb-Dynamik und des bisherigen Ansprechens auf eine Eisensupplementation abgewogen werden [30]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass Hb-Werte über 11 g/dl mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind [32]. Die Leitlinie der KDIGO zur renalen Anämie empfiehlt daher, den Hb-Wert unter ESA-Therapie nicht dauerhaft über 11,5 g/dl zu halten [17].

Zu den ESA der 1. Generation zählen die rekombinanten humanen Epoetine alfa und beta. Sie weisen genauso wie die später entwickelten Epoetine theta und zeta eine mit dem körpereigenen EPO identische Aminosäuresequenz auf und unterscheiden sich lediglich durch eine unterschiedliche Glykosylierung ihrer Aminosäurereste. Die ESA-Präparate der 1. Generation besitzen eine kurze Halbwertszeit von wenigen Stunden. Bei den ESA der nächsten Generationen, zu denen Darbepoetin alfa (2. Generation) und Methoxy-PEG-Epoetin beta (3. Generation) zählen, beträgt die Halbwertszeit 21 bzw. 139 Stunden [27, 30, 39, 40]. Durch

die verlängerte Halbwertszeit ergeben sich entsprechend längere Intervalle zwischen den Injektionen.

Basierend auf den bisher verfügbaren Daten bestehen hinsichtlich der Korrektur der Anämie keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit von kurz- und langwirksamen ESA. Gleichmaßen wurden bisher keine Unterschiede im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen identifiziert [41, 42].

#### *HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHI)*

HIF-PHI, die auch als HIF-Stabilisatoren bezeichnet werden, stellen eine neuartige und effektive Therapieoption, insbesondere für Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit ESA ansprechen, sowie für Patienten, die eine orale Therapieform präferieren, dar [43]. Im Gegensatz zu den HIF-PHI müssen ESA subkutan oder intravenös verabreicht werden.

HIF-PHI führen zu einer Aktivierung der HIF-abhängigen Genexpression und stimulieren somit unter anderem die endogene EPO-Synthese. Es kommt zu einem Anstieg der Menge der Erythrozyten und damit des für den Sauerstofftransport verfügbaren Hb [44, 45]. Dabei ist hervorzuheben, dass die durch HIF-PHI induzierte endogene EPO-Synthese zu physiologischen Konzentrationen an EPO im Blutkreislauf führt. Im Gegensatz dazu werden bei der Behandlung mit ESA aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus häufig überschießende EPO-Konzentrationen erreicht, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [24, 25].

Neben der Aktivierung der EPO-Synthese bewirken HIF-PHI eine Erhöhung der Eisenverfügbarkeit [21]. So wurde gezeigt, dass die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie mit einem HIF-PHI die Heparidin- und Ferritin-Konzentration im Serum verringert, während die Eisenbindungskapazität und die Transferrin-Konzentration im Serum ansteigen [46]. Zusammenfassend bewirken HIF-PHI eine verstärkte Mobilisierung und erhöhte Verfügbarkeit des Eisens für die Erythropoese. Die Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel werden primär über eine indirekte Hemmung der Synthese von Heparidin durch Erythroferron infolge der gesteigerten Erythropoese vermittelt. Zudem findet auch eine direkte transkriptionelle Regulation der Expression von Genen des Eisenstoffwechsels durch HIF statt [21, 25].

Seit August 2021 ist mit Roxadustat der erste Vertreter aus der Klasse der HIF-PHI für die Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung zugelassen [47]. Allerdings soll gemäß Fachinformation von Roxadustat bei „Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ eine Umstellung auf Roxadustat in Betracht gezogen werden [47]. Mit Vadadustat, für das diese Einschränkung nicht vorliegt, steht Patienten nun ein weiterer Vertreter der HIF-PHI zur Behandlung der renalen Anämie als Therapieoption zur Verfügung [1]. Roxadustat und Vadadustat weisen dabei eine unterschiedliche molekulare Struktur, Halbwertszeit sowie eine unterschiedliche Selektivität für die drei verschiedenen Isoformen der Prolylhydroxylase (*prolyl hydroxylase domain*, PHD) auf [21, 48]. Bedingt durch diese Unterschiede in der Pharmakokinetik ergeben sich entsprechend auch unterschiedliche

Dosierungsintervalle für die beiden HIF-PHI. So muss Roxadustat 3-mal wöchentlich verabreicht werden, während Vadadustat von den Patienten täglich eingenommen werden kann [1, 47].

### *Erythrozytentransfusionen*

Erythrozytentransfusionen sollten nur in Ausnahmefällen bei symptomatischer renaler Anämie in Betracht gezogen werden [17]. So gilt die Vermeidung von Bluttransfusionen als wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der renalen Anämie. Lediglich in Akutsituationen oder bei spezieller Indikation kann eine Bluttransfusion in Einzelfällen notwendig werden [27].

Zusammenfassend besteht die Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit CKD aus einer Eisenersatztherapie sowie einer Therapie mit ESA (subkutan oder intravenös) oder mit HIF-PHI, die im Gegensatz zu den ESA eine orale Behandlungsalternative darstellen [17].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Gemäß Zulassung wird Vadadustat (Vafseo®) angewendet zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Korrektur der renalen Anämie durch die Verabreichung von rekombinantem EPO markierte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit CKD [20]. So konnte mit Einführung der Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten erzielt werden, allerdings ist die Behandlung mit ESA mit potenziellen kardiovaskulären Sicherheitsrisiken verbunden. Gleichzeitig wird unter der Therapie mit ESA insbesondere bei chronischer Inflammation und damit einhergehender mangelnder Eisenverfügbarkeit oft keine ausreichende Wirksamkeit der ESA erzielt [20]. Die Entdeckung des Transkriptionsfaktors HIF und dessen zentrale Rolle in der Expression von EPO führte zur Entwicklung der HIF-PHI [20, 21]. In klinischen Studien wurde die vergleichbare Effektivität dieser oral verfügbaren Therapieoptionen im Vergleich zu den ESA bei gleichzeitig geringerem Eisenbedarf demonstriert [37]. Die beiden bisher zugelassenen Vertreter der HIF-PHI – Roxadustat und Vadadustat – sind insbesondere für Patienten, die auf ESA nicht ausreichend ansprechen bzw. hohe ESA-Dosen benötigen, um einen Hb-Wert im Zielbereich zu erreichen, eine wichtige Therapieoption. Gleichzeitig stellen die beiden HIF-PHI Roxadustat und Vadadustat die erste Therapieoption zur Behandlung der renalen Anämie für Patienten dar, die eine orale Therapie

bevorzugen [30, 49]. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Roxadustat gemäß Zulassung bei „Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ eingesetzt werden soll [47]. Da die große Mehrheit der Patienten mit dialysepflichtiger CKD eine ESA-Therapie erhalten, ist Roxadustat somit für einen Großteil der Patienten ungeeignet. Somit stellt Vadadustat eine wichtige, innovative Therapieoption für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

### ***Eisensupplementation***

Die Kernkomponente in der Therapie der renalen Anämie stellt zunächst die Gabe von Eisen dar. Ist die alleinige Eisensupplementierung nicht ausreichend, ist die Behandlung mit einem ESA oder den HIF-PHI als innovative Therapieoption indiziert [17, 34].

Die Eisensubstitution kann grundsätzlich sowohl durch orale als auch intravenöse Eisenpräparate erfolgen. Bei der oralen Einnahme von Eisen können allerdings erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, wodurch die Adhärenz beeinträchtigt sein kann [17, 36]. Weiterhin liegt bei Patienten mit CKD oftmals eine Inflammation, die mit einem erhöhten Hepcidinspiegel einhergeht, vor, wodurch nur ein reduzierter Anteil des oral aufgenommenen Eisens resorbiert wird [35]. Entsprechend wird bei Patienten mit CKD, die unter symptomatischer Anämie leiden und bei denen die Transferrinsättigung unter 30 % sowie der Ferritinspiegel unter 500 µg/l liegt, eine intravenöse Eisensubstitution empfohlen [17]. Bei der intravenösen Eisensubstitution können jedoch anaphylaktoide oder andere akute Reaktionen auftreten [17].

Da die Eisensupplementation allein in den meisten Fällen nicht ausreichend zur Behandlung der Anämie ist, werden die Patienten mit CKD und renaler Anämie zusätzlich mit ESA behandelt.

### ***Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)***

Bereits seit Ende der 1980er-Jahre werden ESA zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt [20]. Es gibt mittlerweile verschiedene ESA, die sich hinsichtlich ihrer Halbwertszeit unterscheiden und entsprechend unterschiedliche Behandlungsintervalle aufweisen. Die Präparate können entweder intravenös oder subkutan verabreicht werden. Allerdings sind mit der ESA-Behandlung kardiovaskuläre Sicherheitsrisiken assoziiert: Die Anwendung von ESA wird unter anderem mit dem Auftreten von arterieller Hypertonie, Schlaganfällen, venösen Thrombosen (insbesondere bei Patienten mit malignen Tumoren) und Thrombosen im Zusammenhang mit Dialyse-Shunts assoziiert [18]. Gleichzeitig werden bei der Behandlung mit ESA häufig überschießende EPO-Konzentrationen erreicht, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [24, 25].

Außerdem kann aufgrund der bisher vorliegenden experimentellen und klinischen Evidenz nicht ausgeschlossen werden, dass ESA das Wachstum von malignen Tumoren fördern könnten. Die KDIGO empfiehlt daher, bei Patienten mit kurativ behandelbaren Tumoren von einer Behandlung mit ESA abzusehen [18].

Eine weitere bedeutsame Einschränkung stellt die verringerte Wirksamkeit der Behandlung bei chronischer Inflammation und der damit einhergehenden unzureichenden Verfügbarkeit von Eisen dar [49]. Aufgrund fehlerhafter Eisenverwertung infolge der chronischen Inflammation kann die renale Anämie mit ESA bei Patienten mit CKD schwer zu kontrollieren sein. In solchen Fällen kann eine Umstellung auf HIF-PHI angezeigt sein [49].

Eine weitere Ursache für eine reduzierte Wirkung des ESA kann auf die Bildung von Anti-ESA-Antikörpern zurückgeführt werden [50]. Die neutralisierenden ESA-Antikörper führen zu einem Verlust der Wirkung der ESA und antagonisieren das endogen produzierte EPO, was letztendlich zu einer sogenannten reinen Erythrozytenaplasie (*pure red cell aplasia*, PRCA) führen kann [51]. Die PRCA stellt eine sehr seltene, aber gleichzeitig sehr ernsthafte Komplikation unter der Therapie mit ESA dar [18].

Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit ESA, die zum Teil eingeschränkte Wirksamkeit sowie potenzielle Vorteile einer oralen Verabreichung haben die Forschung und Entwicklung alternativer Therapien zur Behandlung der renalen Anämie vorangetrieben [49].

### ***Erythrozytentransfusionen als Rescue-Therapie***

Vor Einführung der HIF-PHI waren Patienten, die kein ausreichendes Ansprechen auf ESA zeigten, auf Erythrozytentransfusionen angewiesen. Bei der Behandlung der chronischen Anämie wird jedoch empfohlen, Erythrozytentransfusionen so weit wie möglich zu vermeiden, um die mit einer Transfusion einhergehenden Risiken wie Transfusionsreaktionen und transfusionsassoziierte Infektionen zu minimieren [17]. Außerdem sollen bei Patienten, die für eine Organtransplantation in Frage kommen, Erythrozytentransfusionen möglichst vermieden werden, um das Risiko einer Allosensibilisierung zu minimieren. KDIGO definiert dabei keinen Hb-Grenzwert, bei dem eine Transfusion erfolgen sollte. Vielmehr wird darauf verwiesen, dass die Entscheidung zur Transfusion eines CKD-Patienten mit nicht-akuter Anämie basierend auf den durch die Anämie verursachten Symptomen getroffen werden sollte [17].

Gemäß KDIGO kann eine Transfusion notwendig werden, wenn eine schnelle Korrektur der Anämie erforderlich ist, um den Zustand des Patienten zu stabilisieren (z. B. bei akuter Blutung) oder wenn eine schnelle präoperative Hb-Korrektur notwendig ist. Weiterhin kann eine Transfusion beim Auftreten von Symptomen einer Anämie bei Patienten, bei denen eine ESA-Therapie aus verschiedenen Gründen unwirksam ist, erforderlich werden. Manifestieren sich Symptome und Anzeichen einer Anämie bei Patienten, bei denen die Risiken einer ESA-Therapie deren Nutzen überwiegen, kann eine Bluttransfusion ebenfalls erforderlich werden (beispielsweise bei Patienten mit Malignomen) [17].

### ***HIF-Prolyhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHI)***

Mit den HIF-PHI stehen den Patienten mit CKD nun erstmals orale Therapien zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung. Die HIF-PHI stellen insbesondere für Patienten, die auf ESA nicht ausreichend ansprechen bzw. hohe ESA-Dosen benötigen, um einen Hb-Wert im Zielbereich zu erreichen, eine wichtige Therapieoption dar. Mit der Entwicklung und Zulassung von HIF-PHI ist es gelungen, die im Jahr 2019 mit einem Nobelpreis für Medizin

ausgezeichnete Grundlagenforschung in die klinische Anwendung zu überführen [52]. Hierbei ist hervorzuheben, dass durch HIF-PHI ein Anstieg des endogenen EPO-Spiegels bewirkt wird. Diese Beobachtungen legen nahe, dass durch die HIF-PHI die endogene EPO-Sekretion in den erkrankten Nieren reaktiviert werden kann [43]. Die durch HIF-PHI induzierte endogene EPO-Synthese führt dabei zu physiologischen Konzentrationen an EPO im Blutkreislauf. Im Gegensatz dazu werden bei der Behandlung mit ESA aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus häufig überschießende oder stark schwankende EPO-Konzentrationen erreicht, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [24, 25, 53].

HIF-PHI sind darüber hinaus insbesondere für Patienten, die eine orale Therapieform präferieren, beispielsweise weil sie eine Peritonealdialyse erhalten, besonders geeignet [43]. So bietet die einfache, orale Anwendung einen klaren Vorteil gegenüber der subkutanen bzw. intravenösen Applikation der ESA für die Patienten. Die orale Einnahme kann von den Patienten eigenständig – und damit selbstbestimmt – durchgeführt werden. Weiterhin bieten die HIF-PHI eine größere Flexibilität für die Patienten, da diese im Gegensatz zu den ESA keine Kühlung benötigen [1, 40, 47].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist die CKD mit systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert, die mit der verstärkten Expression proinflammatorischer Zytokine einhergehen [23]. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 beeinflussen die Eisenhomöostase unter anderem über die Induktion der Hcpidin-Expression in der Leber [19]. Zusätzlich trägt auch die verminderte Ausscheidung von Hcpidin aufgrund der beeinträchtigten Nierenfunktion zu einer Erhöhung der Hcpidin-Konzentration im Organismus bei [19]. Die erhöhte Hcpidin-Konzentration bei Patienten mit CKD hat zur Folge, dass weniger Eisen aus der Nahrung und den Eisenspeichern freigesetzt und für die Erythropoese genutzt werden kann [19, 25]. Hcpidin, welches bei einer Inflammation erhöht ist, beeinflusst die Eisenhomöostase somit auf mehreren Ebenen gleichzeitig: Hcpidin reduziert die Eisenabsorption im Duodenum und verringert die Freisetzung von Eisen aus der Leber und aus den Makrophagen. Dies führt zu einem funktionalen Eisenmangel bei den Patienten [54]. Unter dieser chronischen Entzündungsreaktion führen HIF-PHI im Gegensatz zu ESA zu einer Reduktion des Hcpidins und sind somit effektiver in der Hb-Korrektur [55]. Gleichzeitig wird durch die Behandlung mit HIF-PHI die Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese erhöht: So wird unter der Therapie mit HIF-PHI eine Verbesserung der intestinalen Absorption, der Verwertung und des Eisentransports beobachtet [49, 56]. Entsprechend kann bei Patienten unter der Behandlung mit HIF-PHI die Eisengabe reduziert werden: Dialysepflichtige CKD-Patienten benötigen unter Behandlung mit einem HIF-PHI weniger intravenöses Eisen sowie eine geringere Gesamtmenge an Eisen im Vergleich zu Patienten, die eine ESA-Therapie erhalten [57, 58].

#### *Roxadustat als erster Vertreter der HIF-PHI*

Seit August 2021 ist mit Roxadustat der erste Vertreter aus der Klasse der HIF-PHI für die Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung zugelassen [47]. Allerdings soll aufgrund von kardiovaskulären Sicherheitsproblemen gemäß Fachinformation von Roxadustat bei „Dialysepatienten, die

bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ eine Umstellung auf Roxadustat in Betracht gezogen werden [47]. Da die große Mehrheit der Patienten mit dialysepflichtiger CKD eine ESA-Therapie erhalten, ist Roxadustat somit für einen Großteil der Patienten ungeeignet. Im Vergleich zu ESA wurde Roxadustat mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, für zerebrale Krampfanfälle und für schwere bakterielle Infektionen assoziiert [59].

#### *Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Vadadustat*

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

Die Behandlung mit ESA führt häufig zu überschießenden EPO-Konzentrationen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [24, 25]. Im Gegensatz dazu, wird durch eine Behandlung mit einem HIF-PHI wie Vadadustat aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus die endogene EPO-Synthese gefördert. Somit werden physiologische Konzentrationen am EPO im Blutkreislauf erreicht und folglich überschießende Hb-Konzentrationen verhindert.

Die Therapie mit Vadadustat bietet zudem eine Verbesserung der Anwenderfreundlichkeit. Bei einer ESA-Therapie besteht die Notwendigkeit einer intravenösen bzw. subkutanen Verabreichung [39, 40, 47, 60]. Im Gegensatz dazu bieten HIF-PHI wie Vadadustat den Vorteil einer einfacheren Anwendung durch die Verfügbarkeit einer oralen Therapieoption. Darüber hinaus bietet Vadadustat im Vergleich zu einer ESA-Therapie aufgrund der geringeren Anzahl an Titrationsschritten und der oben thematisierten geringeren Schwankungsbreite eine einfachere Doseinstellung und Dauertherapie der Anämie.

Neben Vadadustat steht seit August 2021 Roxadustat als erster Vertreter der HIF-PHI zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung [1]. Roxadustat und Vadadustat weisen dabei eine unterschiedliche molekulare Struktur, Halbwertszeit sowie eine unterschiedliche Selektivität für die drei verschiedenen Isoformen der Prolylhydroxylase (*prolyl hydroxylase domain*, PHD) auf [21, 48]. Bedingt durch diese Unterschiede in der Pharmakokinetik ergeben sich entsprechend auch unterschiedliche Dosierungsintervalle für die beiden HIF-PHI. So muss Roxadustat 3-mal wöchentlich – nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen – verabreicht werden, während Vadadustat von den Patienten täglich eingenommen wird [1, 47]. Durch die tägliche Gabe verbessert Vadadustat potenziell die Compliance. Zudem sind bei einer Behandlung mit Vadadustat aufgrund eines engeren Dosisbereiches im Vergleich zu den bestehenden Therapieoptionen weniger Titrationsschritte notwendig [1, 40, 47].

Weiterhin bestehen keine Bedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei der Umstellung von ESA auf Vadadustat. Im Gegensatz zu Roxadustat kann Vadadustat somit auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits eine ESA-Therapie erhalten [1, 47]. Somit stellt Vadadustat eine wichtige, innovative Therapieoption für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

Die CKD ist dabei durch einen meist fortschreitenden und irreversiblen Verlust der Nierenfunktionen gekennzeichnet und wird nach Ursache, GFR und Ausmaß der Albuminurie klassifiziert, wobei höhere Stadien auf einen fortschreitenden Nierenfunktionsverlust hinweisen [2]. Daten zur Prävalenz der CKD liefert unter anderem die vom Robert-Koch-Institut (RKI) durchgeführte Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Hier wurden im Zeitraum von November 2008 bis Dezember 2011 Daten von 7.115 Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren unter anderem zu ihrer Nierenfunktion erhoben [61]. In dieser Studienpopulation wurde eine Prävalenz von 2,3 % für eine eGFR von unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, entsprechend einem GFR-Stadium von 3 bis 5, ermittelt. Dabei traten Nierenfunktionsstörungen bei den Studienteilnehmern mit zunehmendem Alter häufiger auf. Gleichzeitig demonstrieren die Auswertungen eine höhere Prävalenz der CKD bei Frauen [61].

Verschiedene Ätiologien können zur Entstehung der CKD beitragen. Zu den primären Ursachen der chronischen Nierenerkrankung in Deutschland zählen Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie (Bluthochdruck) [3, 61, 62]. Die CKD ist durch eine Fülle von klinischen Manifestationen gekennzeichnet, die den Grad der Niereninsuffizienz widerspiegeln. Ein wesentliches Merkmal ist die Asymptomatik in den frühen Stadien, wodurch die CKD oft erst in fortgeschrittenen Phasen diagnostiziert wird [4]. So gaben in DEGS1 lediglich 28 % der erwachsenen Studienteilnehmer mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> an, bereits von ihrer Nierenfunktionseinschränkung gewusst zu haben [61]. Mit fortschreitendem Nierenfunktionsverlust können jedoch diverse Symptome auftreten, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [4].

Mit zunehmendem Schweregrad der CKD nimmt auch die Prävalenz und Schwere der renalen Anämie zu. In der prospektiven Kohortenstudie CKDopps wurden die Krankheitsverläufe und Behandlungen bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten untersucht [62]. Die Stichprobe der Studie umfasste 6.766 nicht dialysepflichtige CKD-Patienten in Stadium 3 bis 5 aus insgesamt 135 Kliniken in Deutschland, Frankreich, Brasilien und den USA. Die Betrachtung der



Studienpopulation, die in deutschen Kliniken behandelt wurden, zeigt, dass im Stadium 3a 1 % der Patienten einen Hb-Wert unter 10 g/dl aufwiesen, im Stadium 3b traf dies auf 4 % der Patienten zu. Im Stadium 4 wiesen bereits 9 % und im Stadium 5 20 % der Patienten einen Hb-Wert unter 10 g/dl auf [62].

Aufgrund des chronischen Charakters der CKD stellt die Prävalenz die relevante Kenngröße zur Bestimmung der Zielpopulation im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar, dagegen ist die Inzidenz von geringerer Bedeutung. Entsprechend werden nachfolgend ausschließlich verfügbare Angaben zur Prävalenz diskutiert. Zur Darstellung der Prävalenz der symptomatischen Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, wurde zunächst die Anzahl dialysepflichtiger Patienten in Deutschland ermittelt. Im nächsten Schritt wurde dann untersucht, wie viele der dialysepflichtigen Patienten eine Therapie mit ESA erhalten. Da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [39, 40, 63-66], ermöglicht die Verordnung einer ESA-Therapie den Rückschluss auf das Vorliegen einer symptomatischen Anämie aufgrund einer CKD.

Zur Ermittlung der relevanten Kenngrößen wurde jeweils eine Suche nach öffentlich verfügbaren deutschen Quellen sowie eine orientierende Literaturrecherche nach weiteren Publikationen durchgeführt, wobei auch hier bevorzugt Daten aus Deutschland herangezogen wurden.

### **Schritt 1 – Prävalenz der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland**

Im ersten Schritt wurde zunächst die Anzahl dialysepflichtiger Patienten in Deutschland ermittelt, da das Anwendungsgebiet von Vadadustat ausschließlich Patienten umfasst, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten. Im Zuge dessen wurde der „Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ sowie der „zusammenfassende Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2019“, welche vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) verfasst wurden, identifiziert [67, 68].

#### ***„Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ sowie „zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2019“ des IQTIG***

Die Erhebung der im Jahresbericht 2019 veröffentlichten Daten basiert auf der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse (QSD-RL), die das Ziel verfolgt, die Qualität der Dialysebehandlung in Deutschland zu sichern und kontinuierlich zu verbessern [67]. Diese Richtlinie verpflichtet alle ambulanten Dialyse-Einrichtungen dazu, relevante Versorgungsdaten zu erfassen und für eine umfassende Auswertung bereitzustellen. Diese Daten werden vom IQTIG analysiert und nachfolgend publiziert [67, 68]. Somit enthält der Bericht Angaben zu allen gesetzlich krankenversicherten Personen in vertragsärztlicher Dialysebehandlung in Deutschland für das Jahr 2019. Aus dem Bericht geht hervor, dass **83.868 erwachsene GKV-Patienten** im Berichtsjahr 2019 ständig **dialysepflichtig** waren (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Anzahl der dialysepflichtigen GKV-Patienten gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67]

Altersgruppe	Anzahl männliche GKV-Patienten	Anzahl weibliche GKV-Patienten	Anzahl gesamt
<b>Gesamt (≥ 18 Jahre)</b>	51.355	32.513	83.868 <sup>1</sup>
1) Eigene Berechnung			

Für die Bestimmung der Gesamtanzahl der ständig dialysepflichtigen Patienten in Deutschland erfolgte eine Hochrechnung der GKV-Patienten auf die Gesamtpopulation: Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Berichtsjahr 2019 in Deutschland 73.052.555 Personen Versicherte der GKV [69]. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts lebten 2019 insgesamt 83.166.711 Menschen in Deutschland [70]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Für die Berechnung der Anzahl der dialysepflichtigen Patienten über 18 Jahren in der Gesamtbevölkerung wird davon ausgegangen, dass diese Angabe auf die erwachsene Bevölkerung übertragbar ist. So ergibt sich für die Gesamtbevölkerung eine Anzahl von **95.480 ständig dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten** in Deutschland. Gemäß statistischem Bundesamt lebten 2019 insgesamt 69.488.809 erwachsene Personen in Deutschland [71], daraus ergibt sich eine **Prävalenz** von **0,14 %**.

Tabelle 3-4: Anzahl der dialysepflichtigen Patienten in der Gesamtbevölkerung gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67]

<b>Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67]:</b>	
	Anzahl der ständig dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten
GKV-Patienten	83.868
Patienten in der Gesamtbevölkerung	95.480 <sup>1</sup>
1) Zur Bestimmung des Anteils der Patienten in der Gesamtbevölkerung ausgehend von der Anzahl der GKV-Patienten wurde mit der exakten Zahl gerechnet ( $83.868 \times 1,138450407$ ). Dargestellte Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet: Ausgehend von der aus dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse stammenden, angegebenen Anzahl der ständig dialysepflichtigen, erwachsenen GKV-Patienten wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten in der Gesamtbevölkerung berechnet. Hierzu wurde zunächst der Anteil der Patienten in der GKV folgendermaßen ermittelt: laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2019 73.052.555 Personen in der GKV versichert [69]. In Deutschland lebten im Jahr 2019 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 83.166.711 Personen [70]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 87,8 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Zur Bestimmung der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten ausgehend von der Anzahl der GKV-Patienten wurde mit exakten Werten gerechnet. Die dargestellten Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.	

Darüber hinaus liefert der Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG auch Informationen zur **Altersabhängigkeit** der CKD [67]: So zeigt sich mit steigendem Alter eine deutliche Zunahme der Anzahl der Patienten mit **dialysepflichtiger CKD** (vgl. Tabelle 3-5 und Abbildung 3-1).

Tabelle 3-5: Altersverteilung der dialysepflichtigen GKV-Patienten gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67]

Altersgruppe	Anzahl männlich	Anteil männlich	Anzahl weiblich	Anteil weiblich
<b>0 bis 17 Jahre</b>	154	0,30 %	114	0,35 %

<b>18 bis 44 Jahre</b>	4.690	9,11 %	2.834	8,69 %
<b>45 bis 64 Jahre</b>	16.725	32,47 %	9.352	28,66 %
<b>65 bis 74 Jahre</b>	11.810	22,93 %	6.880	21,09 %
<b>≥ 75 Jahre</b>	18.130	35,20 %	13.447	41,21 %
<b>Gesamt</b>	51.509	61,22 %	32.627	38,78 %

Außerdem wird aus den Daten ersichtlich, dass trotz der höheren CKD-Prävalenz bei Frauen [61], Männer ein deutlich höheres Risiko für eine Progression zum Endstadium und damit zur Dialysepflicht aufweisen (vgl. Tabelle 3-5 und Abbildung 3-1).

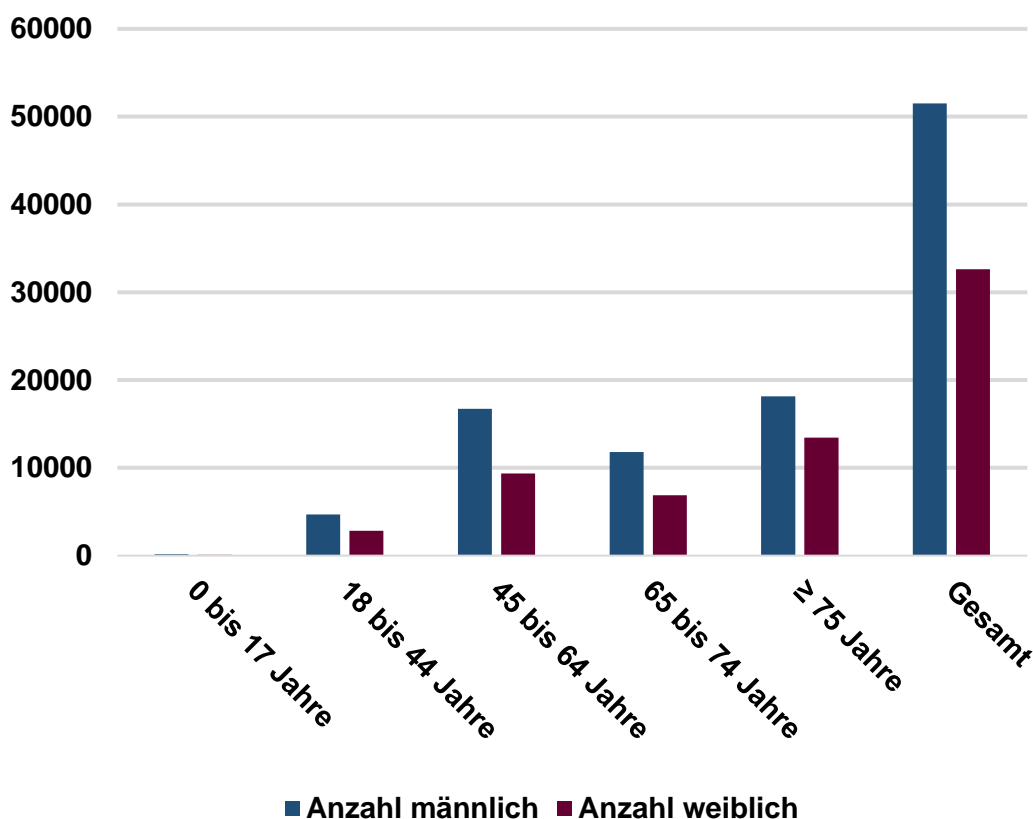


Abbildung 3-1: Verteilung der Anzahl der dialysepflichtigen GKV-Patienten über die Altersgruppen hinweg gemäß dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67]

### Limitationen

Im hier vorliegenden Bericht des IQTIG werden ausschließliche Daten aus ambulanten Dialyse-Einrichtungen betrachtet, dies könnte zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen. Allerdings ist davon auszugehen, dass im stationären Setting vor allem Patienten mit akutem Nierenversagen eine Dialyse benötigen und damit nicht in das Anwendungsgebiet von Vadadustat fallen [72].

### ***WIG2-Forschungsdatenbank***

In der Studie von Häckl et al. wurden Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenkassen aus der WIG2-Forschungsdatenbank, die rund 4,5 Millionen anonymisierte Versicherte enthält, analysiert, um unter anderem die Prävalenz des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland zu ermitteln [72]. In die Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die Zusatzpauschale für die kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten (EBM-Ziffer 13602: Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten) anfiel. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert. Im nächsten Schritt erfolgte dann eine Hochrechnung der identifizierten Versicherten für die gesamte GKV sowie die Gesamtbevölkerung anhand amtlicher Statistiken. Um die Unsicherheiten dieser Angaben abzubilden, erfolgte bei der Darstellung der Hochrechnungen die Angabe des 95-%-Konfidenzintervalls (95-%-KI). Für 2017 wurden auf diese Weise **87.255** (95-%-KI: 84.803–89.706) **GKV-Patienten** ermittelt. Dies entspricht einem Anteil an allen Versicherten der GKV von **0,12 %** (95-%-KI: 0,12 %–0,13 %). Für die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden **100.202 Patienten**, entsprechend einer Prävalenz von **0,12 %**, berechnet. Die höchste Prävalenz wurde dabei in der Altersgruppe zwischen 75 und 84 Jahren festgestellt [72].

Im Einklang mit den Ergebnissen des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG [67] überwiegt mit 61,8 % auch hier der Anteil männlicher Patienten bei den dialysepflichtigen Patienten außerhalb von stationären Pflegeeinrichtungen [72].

### ***Limitationen***

Es wurden ausschließlich Patienten in die Analysen einbezogen, bei denen die Dialysebehandlung über eine entsprechende EBM-Ziffer abgerechnet wurde. Dialysen, die stationär oder teilstationär im Rahmen von Krankenhausbehandlungen durchgeführt wurden, fanden keine Berücksichtigung. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Prävalenz von chronisch dialysepflichtigen Patienten unterschätzt wurde. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass die Dialyse bei Patienten mit chronischem Nierenversagen nahezu ausschließlich ambulant erfolgt; Dialysebehandlungen im stationären Setting treten dagegen in der Regel aufgrund eines akuten Nierenversagens auf [72].

Weiterhin erfolgte im Rahmen der hier dargestellten Analyse von Häckl et al. kein Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Erkrankung ist der Anteil von Patienten unter 18 Jahren mit dialysepflichtiger CKD allerdings als vernachlässigbar einzustufen (vgl. Abbildung 3-1).

## **Schritt 2 – dialysepflichtige Patienten mit ESA-Therapie**

### ***„Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ sowie „zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2019“ des IQTIG***

Ergänzend zur Angabe der Anzahl der dialysepflichtigen Patienten in ambulanten Dialyse-Einrichtungen in Deutschland findet sich im zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2019 des IQTIG außerdem die Angabe, dass über alle Quartale des

Berichtsjahrs 2019 **83,17 %** aller dokumentierten Dialysepatienten eine **ESA-Gabe** erhielten [68].

### ***Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor***

Die *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)* ist eine weltweite, prospektive Längsschnittstudie mit Daten aus Hämodialysepraxen aus mehr als 20 Ländern, darunter auch Deutschland, die bereits seit 1996 durchgeführt wird [73-76]. Dabei werden die Studienzentren und Patienten nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um in jedem Land eine national repräsentative Stichprobe zu erhalten [76]. Im Rahmen der Studie wurden unter anderem Verordnungsdaten zu ESA erfasst und in einigen Ländern, darunter auch Deutschland, monatlich erhoben [76]. So lag im Erhebungszeitraum Januar 2012 bis März 2015 (DOPPS, Studienphase 5) der Anteil der Hämodialyse-Patienten in Deutschland, mit mindestens einmonatiger **ESA-Nutzung**, bei durchschnittlich **82,65 %** [77].

#### *Limitationen*

Im Gegensatz zu den zuvor betrachteten Datensätzen des IQTIG sowie der WIG2-Forschungsdatenbank betrachtet der DOPPS Practice Monitor ausschließlich Hämodialyse-Patienten, es liegen somit keine Auswertungen für Peritonealdialyse-Patienten vor. Als weitere Einschränkung ist zu berücksichtigen, dass die hier betrachteten Daten zwischen 2012 und 2015 erhoben wurden und somit weniger aktuell sind als der vom IQTIG ausgewertete Datensatz.

### ***Swedish Renal Register (SRR)***

Ergänzend werden auch die Auswertungen des *Swedish Renal Register (SRR)* dargestellt. Im Rahmen des SRR wurden zwischen 2008 und 2013 sowohl nichtdialysepflichtige Patienten als auch Hämodialyse-Patienten mit CKD eingeschlossen [78]. Dabei liegen unter anderem separate Auswertungen für die Hämodialyse-Patienten mit CKD vor. In diese Analyse wurden alle Patienten über 18 Jahre einbezogen, die zwischen 2008 und 2013 an der jährlich durchgeführten Querschnittserhebung teilnahmen. So wurde im Zeitraum von 2008 bis 2009 bei 87,9 % der Hämodialyse-Patienten (n = 1.579) eine ESA-Therapie verabreicht. Im Zeitraum von 2010 bis 2011 wurden die Angaben von 1.534 Hämodialyse-Patienten ausgewertet; hier erhielten 89,1 % der Patienten eine ESA-Therapie. Im Zeitraum von 2012 bis 2013 wurden Daten von 1.472 Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen, erfasst. Hier erhielten **84,7 %** der Patienten eine **ESA-Behandlung** [78].

#### *Limitationen*

Wie auch beim *DOPPS Practice Monitor* wurden im Rahmen des SRR ausschließlich Daten von Hämodialyse-Patienten ausgewertet. Entsprechend liefert dieses Register keine Informationen zum Anteil der Patienten mit Peritonealdialyse, die eine ESA-Therapie erhalten. Außerdem sollte beachtet werden, dass die vorliegenden Daten zwischen 2008 und 2013 erfasst wurden und daher weniger aktuell sind im Vergleich zu den Datensätzen des IQTIG [68].

### **Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse**

Zur Darstellung der Prävalenz der symptomatischen Anämie infolge einer CKD bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, wurde zunächst die Prävalenz der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland anhand geeigneter Auswertungen ermittelt. Die identifizierten Publikationen zur Prävalenz der dialysepflichtigen CKD auf Basis verschiedener Datensätze zeigen ein homogenes Bild (Tabelle 3-6). So ergibt sich basierend auf den Berechnungen der WIG2-Forschungsdatenbank und den Angaben aus dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG eine Prävalenz der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland von 0,12 % bis 0,14 % [67, 72].

Im nächsten Schritt wurde dann untersucht, wie viele der dialysepflichtigen Patienten eine Therapie mit ESA erhalten. Da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [39, 40, 63-66], ermöglicht die Verordnung einer ESA-Therapie den Rückschluss auf das Vorliegen einer symptomatischen Anämie aufgrund einer CKD. Die hier diskutierten Auswertungen zum Anteil der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland, die eine ESA-Therapie erhalten, demonstrieren eine einheitliche Datenlage (Tabelle 3-6). So erhielten gemäß dem zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2019, erstellt durch das IQTIG, 83,17 % der dialysepflichtigen Patienten eine ESA-Therapie [68]. Die Daten des DOPPS Practice Monitors, basierend auf im Zeitraum von Januar 2012 bis März 2015 erhobenen Daten, kommen zu einem sehr vergleichbaren Anteil von insgesamt 82,65 % der dialysepflichtigen Patienten, die eine Behandlung mit ESA erhalten [77]. Auch die Daten des SRR, die hier lediglich ergänzend betrachtet wurden, da sie sich nicht auf den deutschen Versorgungskontext beziehen, liefern einen vergleichbaren Anteil von 84,7 % der dialysepflichtigen Patienten mit ESA-Therapie [78].

Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne hinsichtlich der **Prävalenz der dialysepflichtigen CKD** in Deutschland von **0,12 %** bis **0,14 %** [67, 72]. Wiederum **82,65 %** bis **83,17 %** dieser dialysepflichtigen Patienten erhielten eine **ESA-Therapie** [68, 77] (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Übersicht der Ergebnisse zur Prävalenz der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten

	IQTIG [67, 68]	WIG2-Forschungsdatenbank [72]	DOPPS Practice Monitor [76]	SRR <sup>2</sup> [78]
<b>Betrachteter Zeitraum</b>	2019	2017	Januar 2012 bis März 2015	2012 bis 2013
<b>Schritt 1 – Prävalenz der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland</b>				
<b>Patienten in der Gesamtbevölkerung</b>	95.480 <sup>a</sup>	100.202	Keine Angaben	Keine Angaben
<b>GKV-Patienten</b>	83.868	87.255		
<b>Prävalenz</b>	0,14 % <sup>1</sup>	0,12 %		
<b>Schritt 2 – dialysepflichtige Patienten mit ESA-Therapie</b>				
<b>ESA-Therapie</b>	83,17 %	Keine Angaben	82,65 %	84,7 %
1) Eigene Berechnung, für Details siehe Tabelle 3-4. 2) Ergänzend dargestellt.				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prävalenz der CKD wird durch die aktuelle demographische Entwicklung [2] sowie durch die Prävalenz von Diabetes und Bluthochdruck, die wichtige Ursachen für die Entwicklung einer CKD darstellen, beeinflusst [3, 79, 80].

Infolge der Alterung der Bevölkerung in Deutschland könnte die Prävalenz der dialysepflichtigen CKD-Patienten in den kommenden Jahren zunehmen [72, 81, 82]: Auf Basis der vom IQTIG ausgewerteten Daten (Betrachtungszeitraum 2014 bis 2019) ist ein Anstieg der dialysepflichtigen CKD-Patienten von ca. 1,5 % bis 2,5 % pro Jahr zu erwarten [67]. Eine weitere Studie, in der unter anderem Daten zur Prävalenz der Nierenersatztherapie bei Patienten in Europa ausgewertet wurden, ermittelte für den Zeitraum von 2001 bis 2011 einen jährlichen Anstieg der Prävalenz um 3,3 % [83].

Ebenso demonstrieren die aggregierten Daten des länderübergreifenden europäischen ERA-EDTA-Registers, das allerdings keine Informationen aus Deutschland erfasst, im Zeitraum von 2001 bis 2011 einen moderaten Anstieg der Prävalenz der CKD. Für den Zeitraum bis 2017 ist hingegen ein Rückgang der Fallzahlen und damit ein gegensätzlicher Trend zu beobachten [83, 84].

Gleichermaßen wurde im Kontext der *Global Burden of Disease Study 2017* für den Zeitraum von 1990 bis 2017 für Deutschland ein rückläufiger Trend bezüglich der Prävalenz der CKD mit einer prozentualen Veränderung der altersstandardisierten Raten von -4,7 % berechnet [85].

Im Einklang mit diesen Ergebnissen für Deutschland wurde auch weltweit eine Abnahme der Prävalenz der CKD zwischen 1990 und 2013 beobachtet [85, 86].

Wie eingangs geschildert, wird die Prävalenz der CKD maßgeblich durch die Häufigkeit von Bluthochdruck, Adipositas und Diabetes mellitus beeinflusst [2]. Interessanterweise konnte in Deutschland zwischen 1994 und 2012 eine Reduktion des mittleren Blutdrucks beobachtet werden. Eine valide Abschätzung der daraus resultierenden Effekte auf die Prävalenz der CKD ist aktuell jedoch nicht möglich [87].

Gleichzeitig ist derzeit nicht absehbar, inwieweit andere Faktoren, wie z. B. der medizinische Fortschritt, die Prävalenz der CKD beeinflussen werden. So ist davon auszugehen, dass durch medizinische Innovationen und effektivere Therapieoptionen die Behandlung von Bluthochdruck, Adipositas und Diabetes weiter optimiert und damit auch die Entstehung bzw. Progression der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit verlangsamt oder verhindert werden kann.

Zusammenfassend lassen sich aus den betrachteten Publikationen keine klaren Entwicklungen hinsichtlich der Prävalenz der CKD ableiten, teilweise zeigen sich widersprüchliche Tendenzen. Valide Aussagen für Deutschland zur Entwicklung der Prävalenz der CKD insgesamt bzw. zur Entwicklung der Prävalenz der symptomatischen renalen Anämie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten liegen somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Derzeit wird daher – infolge der inhomogenen Datenlage – davon ausgegangen, dass es zumindest in den nächsten fünf Jahren zu keiner signifikanten Änderung der Prävalenz im hier betrachteten Anwendungsgebiet kommen wird.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*



Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Vadadustat (Vafseo®)	69.116–81.142	60.839–71.425

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Zielpopulation von Vadadustat umfasst Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge einer CKD, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

Zur Bestimmung der Anzahl der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde zunächst die Anzahl dialysepflichtiger Patienten in Deutschland ermittelt, da Vadadustat ausschließlich bei Patienten, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, eingesetzt wird [1]. Im nächsten Schritt wurde dann die Anzahl der dialysepflichtigen Patienten, die mit ESA therapiert werden, berechnet. Da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [39, 40, 63-66], ermöglicht die Verordnung einer ESA-Therapie den Rückschluss auf das Vorliegen einer symptomatischen Anämie aufgrund einer CKD.

Als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation wurde zunächst die Anzahl der erwachsenen Personen in Deutschland ermittelt. Gemäß Statistischem Bundesamt werden im Jahr 2024 69.686.200 erwachsene Personen in Deutschland leben [88]. Basierend auf der Gesamtzahl der Erwachsenen in der Bevölkerung wurde die Anzahl der erwachsenen Personen in der GKV berechnet. Dazu wurde zunächst der Anteil der GKV-Patienten ermittelt: Im Jahr 2023 waren laut BMG 74.256.932 Personen in der GKV versichert [89]. In Deutschland lebten im Jahr 2022 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 84.358.845 Personen [90]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 88 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Für die Herleitung der Zielpopulation wird angenommen, dass diese Angabe auf die erwachsene Bevölkerung übertragbar ist. Somit ergeben sich unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von ~ 88 % 61.341.327 erwachsene Personen in der GKV (zur Bestimmung der Anzahl der Patienten wurde jeweils mit den in Tabelle 3-8 angegebenen exakten Werten gerechnet).

Nachfolgend wurde die Anzahl der dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten in Deutschland berechnet. Hierzu wurde die in Abschnitt 3.2.3 identifizierte Spanne für die Prävalenz der dialysepflichtigen CKD von 0,12 % bis 0,14 % herangezogen, die aus den Berechnungen der WIG2-Forschungsdatenbank sowie aus dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des

IQTIG abgeleitet wurden [67, 72]. Unter Berücksichtigung dieser Prävalenz ergibt sich eine Spanne von 73.610 bis 85.878 dialysepflichtigen, erwachsenen GKV-Patienten (Tabelle 3-8, Schritt 1).

Im nächsten Schritt wurde die Anzahl der dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten mit symptomatischer renaler Anämie ermittelt. Dazu wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die eine ESA-Therapie erhalten. Da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [39, 40, 63-66], ermöglicht die Verordnung einer ESA-Therapie den Rückschluss auf das Vorliegen einer symptomatischen Anämie aufgrund einer CKD. So erhielten, wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, basierend auf den Daten des DOPPS Practice Monitors sowie gemäß dem Jahresbericht 2019 des IQTIG 82,65 % bis 83,17 % der dialysepflichtigen Patienten eine ESA-Therapie [68, 77]. Somit ergibt sich eine Spanne von **60.839 bis 71.425 GKV-Patienten** mit dialysepflichtiger CKD und symptomatischer renaler Anämie, dies entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Vadadustat (Tabelle 3-8, Schritt 2).

Tabelle 3-8: Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Patienten in der Gesamtbevölkerung	GKV-Patienten
Bevölkerung in Deutschland (≥ 18 Jahre)	69.686.200 [88]	61.341.327 <sup>1</sup>
<b>Schritt 1 – Prävalenz der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland: 0,12 % bis 0,14 % [67, 72]</b>		
Anzahl der ständig dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten	83.624–97.561	73.610–85.878
<b>Schritt 2 – dialysepflichtige Patienten mit ESA-Therapie: 82,65 % bis 83,17 % [68, 77]</b>		
Anzahl der dialysepflichtigen, erwachsen CKD-Patienten mit symptomatischer renaler Anämie	69.116–81.142	60.839–71.425
Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten wurde jeweils mit exakten Werten gerechnet. Die dargestellten Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.		
1) Basierend auf der Gesamtzahl der Erwachsenen in der Bevölkerung wurde die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten berechnet. Dazu wurde zunächst der Anteil der GKV-Patienten ermittelt: im Jahr 2023 waren laut BMG 74.256.932 Personen in der GKV versichert [89]. In Deutschland lebten im Jahr 2022 gemäß Statistischem Bundesamt (Destatis) insgesamt 84.358.845 Personen [90]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 88 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten wurde mit der exakten Zahl gerechnet ( $69.686.200 \times 0,880250696$ ).		

### Diskussion und Zusammenfassung zur Bestimmung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Vadadustat umfasst insgesamt **60.839 bis 71.425 GKV-Patienten**. In Bezug auf die tatsächliche Größe der Zielpopulation ist jedoch zu beachten, dass ein bestimmter Anteil der Patienten in der Zielpopulation von Vadadustat bereits mit ESA behandelt wird. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, wie viele dieser Patienten auf eine Behandlung mit Vadadustat umgestellt werden bzw. wie viele der neu erkrankten Patienten zunächst eine ESA-Therapie erhalten. Es ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit ESA ansprechen bzw. Kontraindikationen für die Behandlung mit ESA aufweisen, für die Behandlung mit Vadadustat infrage kommen. Somit stellt die Obergrenze der Patientenzahl vermutlich eine Überschätzung dar.

Zur Bestimmung der Prävalenz der dialysepflichtigen CKD wurden Daten der WIG2-Forschungsdatenbank, die Abrechnungsdaten von 4,5 Millionen anonymisierten Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen enthält, sowie die Angaben aus dem Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse des IQTIG, der die Versorgungsdaten aller ambulanten Dialyse-Einrichtungen betrachtet, herangezogen [67, 72]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass die verwendeten Quellen ausschließlich ambulante Dialyse-Einrichtungen betrachten. Dies könnte potenziell zu einer Unterschätzung der Anzahl der dialysepflichtigen CKD-Patienten führen. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Dialyse bei Patienten mit chronischem Nierenversagen nahezu ausschließlich ambulant erfolgt; Dialysebehandlungen im stationären Setting treten dagegen in der Regel aufgrund eines akuten Nierenversagens auf [72]. Weiterhin muss bei den Angaben aus der WIG2-Forschungsdatenbank berücksichtigt werden, dass kein Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren erfolgte. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Erkrankung ist der Anteil von Patienten unter 18 Jahren mit dialysepflichtiger CKD jedoch als vernachlässigbar einzustufen. Insgesamt wird daher angenommen, dass die ermittelte Anzahl der Patienten mit dialysepflichtiger CKD in einer plausiblen Größenordnung liegt und die genannten Unsicherheiten durch die angegebene Spanne hinreichend abgebildet werden.

Im nächsten Schritt wurde dann untersucht, wie viele der dialysepflichtigen Patienten eine Therapie mit ESA erhalten und somit unter einer symptomatischen renalen Anämie aufgrund einer CKD leiden. Die herangezogenen Auswertungen des IQTIG sowie des DOPPS Practice Monitors zum Anteil der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland, die eine ESA-Therapie erhalten, demonstrieren eine einheitliche Datenlage [68, 77]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zum Datensatz des IQTIG der DOPPS Practice Monitor ausschließlich Hämodialyse-Patienten betrachtet. Dennoch demonstrieren die herangezogenen Quellen einen vergleichbaren Anteil von insgesamt 83,17 % [68] bzw. 82,65 % [77] der dialysepflichtigen Patienten, die eine Behandlung mit ESA erhalten.

Im Beschluss zu Roxadustat ist eine Zielpopulation von 151.000 bis 195.000 Patienten angegeben [91]. Da das Anwendungsgebiet von Roxadustat gemäß Zulassung auch Patienten mit nicht dialysepflichtiger CKD einschließt [47], würde die im Beschluss von Roxadustat genannte Patientenzahl für Vadadustat eine deutliche Überschätzung darstellen. Entsprechend wurde die für Roxadustat durchgeführte Herleitung der Patientenzahl hier nicht herangezogen [92].

In der Gesamtschau stellen die hier gemachten Angaben zur Größe der Zielpopulation eine valide Schätzung der Zielpopulation von Vadadustat dar.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit*

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vadadustat (Vafseo®)	Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Gering	60.839–71.425

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Vadadustat (Vafseo®) wird bei „Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten“ [1], angewandt. Im hier vorliegenden Dossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Vadadustat in dieser Patientenpopulation untersucht. Damit entspricht die Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird, der gesamten Zielpopulation von Vadadustat. Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, entspricht dies 60.839 bis 71.425 Patienten.

Auf Grundlage der in Modul 4 A dieses Dokuments dargestellten Evidenz für Vadadustat ergibt sich aus der Gesamtschau der Ergebnisse ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Vadadustat bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 dargestellten Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden mittels einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed identifiziert. Zusätzlich wurde eine freie Internetsuche zum Krankheitsbild sowie zur Therapie durchgeführt.

Zur Ermittlung der Prävalenz wurde jeweils eine Suche nach öffentlich verfügbaren deutschen Quellen sowie eine orientierende Literaturrecherche nach weiteren Publikationen durchgeführt, wobei auch hier bevorzugt Daten aus Deutschland herangezogen wurden. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen und Kombinationen verwendet: chronische Nierenerkrankung, *chronic kidney disease*, CKD, Erhaltungsdialyse, renale Anämie, *renal anemia*, symptomatische Anämie, *epidemiology*, *Prävalenz*, *prevalence*. Die Suche wurde im Zeitraum vom 06.12.2023 bis 02.01.2024 durchgeführt. Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Bestimmung der Anzahl der Personen in der GKV und zur Bevölkerung wurden die Statistiken des BMG ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)) und des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2012): KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).

3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2019): Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: S3-Leitlinie (AWMF-Register-Nr. 053-048, DEGAM-Leitlinie Nr. 22). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Chronische Nierenerkrankung. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/chronische-nierenerkrankung.html>.
5. National Kidney Foundation (2015): KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*; 66(5):884-930.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Chronische Nierenerkrankung: Dialyse bei chronischer Nierenerkrankung. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/dialyse-bei-chronischer-nierenerkrankung.html>.
7. Gennari FJ, Segal AS (2002): Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*; 62(1):1-9.
8. Thomas R, Kanso A, Sedor JR (2008): Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care*; 35(2):329-44, vii.
9. Allen AS, Forman JP, Orav EJ, Bates DW, Denker BM, Sequist TD (2011): Primary care management of chronic kidney disease. *J Gen Intern Med*; 26(4):386-92.
10. Lewis R (2012): Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem*; 49(Pt 5):432-40.
11. Greite R, Schmidt-Ott K (2022): Was ist gesichert in der Therapie der chronischen Nierenerkrankung? *Die Innere Medizin*; 63(12):1237-43.
12. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, et al. (2008): Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*; 51(4 Suppl 2):S46-55.
13. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. (2017): Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*; 18(1):345.
14. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A (2021): Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*; 8:642296.
15. Fishbane S, Spinowitz B (2018): Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*; 71(3):423-35.
16. Stauffer ME, Fan T (2014): Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLOS ONE*; 9(1):e84943.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012): KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>.
18. Akademie Niere (Herausgeber) (2023): Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2023: Begleitbuch zum XVIII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere.
19. Panwar B, Gutiérrez OM (2016): Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*; 36(4):252-61.

20. Maxwell PH, Eckardt KU (2016): HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol*; 12(3):157-68.
21. Haase VH (2021): Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*; 11(1):8-25.
22. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC (2017): Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *American Journal of Nephrology*; 45(3):187-99.
23. Carrero JJ, Stenvinkel P (2009): Persistent Inflammation as a Catalyst for Other Risk Factors in Chronic Kidney Disease: A Hypothesis Proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 4(Supplement 1):S49-55.
24. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H (2020): A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy*; 6(1):63.
25. Sanghani NS, Haase VH (2019): Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis*; 26(4):253-66.
26. Koury MJ, Haase VH (2015): Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nature reviews Nephrology*; 11(7):394-410.
27. Kuhlmann U, Böhrer J, Luft CF, Alscher MD, Kunzendorf U (2015): 8.4 Klinik der chronischen Nierenerkrankung (II). In: *Nephrologie*. Georg Thieme Verlag KG.[Zugriff: URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0035-124780>.
28. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T (2020): Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):64.
29. Parfrey PS, Wish T (2010): Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis*; 55(3):423-5.
30. Krüger T (2019): Therapie der renalen Anämie: Aktuell rekombinantes Epoetin – in Zukunft orale HIF-Stabilisatoren? *Dialyse aktuell*; 23(S 01):S4-S10.
31. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. (2006): Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*; 355(20):2085-98.
32. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. (2006): Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*; 355(20):2071-84.
33. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. (1998): The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*; 339(9):584-90.
34. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, Haase VH, Johansen KL, Nangaku M, et al. (2023): Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*; 104(4):655-80.
35. Andrews NC (2012): Closing the iron gate. *N Engl J Med*; 366(4):376-7.
36. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. (2009): A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*; 361(21):2019-32.
37. Weinreich T (2020): ESAs und HIF-Stabilisatoren: Welche Rolle spielen sie bei der Therapie der renalen Anämie? *Dialyse aktuell*; 24(10):413-6.

38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021): Chronic kidney disease: assessment and management (NG203). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
39. Roche Registration GmbH (2007): MIRCERA®; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Amgen Europe B.V. (2001): Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF (2014): Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014(3):Cd009297.
42. Hahn D, Cody JD, Hodson EM (2014): Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014(5):Cd003895.
43. Schork A (2023): Stabilisatoren des HIF-Signalwegs - Ein neuer Ansatz zur Behandlung der renalen Anämie. *Nephrologie aktuell*; 27(02):68-72.
44. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. (2021): Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *New England Journal of Medicine*; 384(17):1589-600.
45. Eckardt K-U, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. (2021): Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*; 384(17):1601-12.
46. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, deGoma EM (2017): Clinical Trial of Vadadustat in Patients with Anemia Secondary to Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*; 45(5):380-8.
47. Astellas Pharma Europe B. V. (2021): Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. McMahon GM, Singh AK (2019): Prolyl-hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 28(6):600-6.
49. Schröppel B (2022): HIF-PH-Inhibitoren in der Therapie der renalen Anämie - Alternative zu Erythropoetin-Stimulanzien. *Dialyse aktuell*; 26(10):453-9.
50. Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K (2012): Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- $\alpha$  (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *Clin Nephrol*; 77(1):8-17.
51. Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, Goldsmith DJ, Schellekens H, Ebbers H, et al. (2012): Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int*; 81(8):727-32.
52. Eckert N, Grunert D, Lenzen-Schulte M (2019): Nobelpreis für Medizin: Wenn Zellen außer Atem kommen. *Deutsches Ärzteblatt*; 116(4):1820-2.
53. Lufft V (2023): Hypoxie-induzierbarer Faktor(HIF)-Stabilisatoren als alternative Therapiemöglichkeit zur Behandlung der renalen Anämie. *Die Nephrologie*; 18(2):103-5.
54. Raichoudhury R, Spinowitz BS (2021): Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011); 11(1):26-34.



55. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, et al. (2019): Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*; 381(11):1011-22.
56. Agarwal AK (2021): Iron metabolism and management: focus on chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011); 11(1):46-58.
57. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, et al. (2021): Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*; 36(9):1616-28.
58. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, et al. (2022): Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol*; 33(4):850-66.
59. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Evrenzo; International non-proprietary name: roxadustat. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
60. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (2007): Abseamed®; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 08.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A (2016): The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*; 113(6):85-91.
62. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. (2019): Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal*; 13(4):613-24.
63. Janssen-Cilag GmbH (1994): 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; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 27.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. STADA Arzneimittel AG (2007): SILAPO®; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Roche Registration GmbH (1997): NeoRecormon® Fertigspritzen; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. Ratiopharm GmbH (2009): Eporatio Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf).
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des zusammenfassenden Jahresberichts gemäß § 13 Absatz 2 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse für das Jahr 2019. [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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4572/2020-11-20_QSD-RL_Veroeffentlichung-IQTIG-zusammenfassender-Jahresbericht-2019.pdf).
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 14. April 2020. [Zugriff: 04.04.2024].

URL:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).

70. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Stichtag: 31.12.2019). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1703505778935#abreadcrumb>.
71. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Stichtag: 31.12.2019), Altersjahre. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1704190650442#abreadcrumb>.
72. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T (2021): Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Gesundheitswesen*; 83(10):818-28.
73. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, et al. (2000): The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney International*; 57:S74-S81.
74. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. (2002): Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*; 61(1):305-16.
75. Robinson B, Fuller D, Zinsser D, Albert J, Gillespie B, Tentori F, et al. (2011): The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor: rationale and methods for an initiative to monitor the new US bundled dialysis payment system. *Am J Kidney Dis*; 57(6):822-31.
76. Fuller DS, Robinson BM, Locatelli F, Pisoni RL (2018): Patterns of Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in European Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron*; 140(1):24-30.
77. Germany-DOPPS Practice Monitor by Arbor Research Collaborative for Health (2016): Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) use, last 1 month. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/GetImage.aspx?n=en\\_ESA\\_use\\_c\\_overallTAB.htm](https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/GetImage.aspx?n=en_ESA_use_c_overallTAB.htm).
78. Evans M, Suttorp MM, Bellocco R, Hoekstra T, Qureshi AR, Dekker FW, et al. (2015): Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 31(4):628-35.
79. Levey AS, Inker LA, Coresh J (2015): Chronic Kidney Disease in Older People. *Jama*; 314(6):557-8.
80. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P (2016): Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*; 12(2):73-81.
81. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. (2016): CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*; 27(7):2135-47.

82. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. (2011): The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*; 80(1):17-28.
83. Pippias M, Jager KJ, Kramer A, Leivestad T, Sánchez MB, Caskey FJ, et al. (2016): The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*; 31(5):831-41.
84. Kraus D, Wanner C (2017): Epidemiologie chronischer Nierenerkrankungen – werden es immer mehr Patienten? *Dtsch Med Wochenschr*; 142(17):1276-81.
85. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020): Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*; 395(10225):709-33.
86. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P (2017): The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*; 13(2):104-14.
87. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, Felix SB, Jünger C, Lorbeer R, et al. (2016): Hypertension in Germany. *Dtsch Arztebl Int*; 113(48):809-15.
88. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Vorausberechneter Bevölkerungsstand; 12421-0002: Deutschland, Stichtag (31.12.2024), Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (VARIANTE-01), Geschlecht, Altersjahre [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1704185284086#abreadcrumb>.
89. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2024): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 07. Mai 2024. [Zugriff: 13.05.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
90. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Stichtag: 31.12.2022). [Zugriff: 02.01.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1703505778935#abreadcrumb>.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Roxadustat\\_D-718\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5310/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_BAnz.pdf).
92. Astellas Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Roxadustat (Evrenzo™), Modul 3 A – Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. [Zugriff: 02.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021\\_09\\_03\\_Modul3A\\_Roxadustat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5101/2021_09_03_Modul3A_Roxadustat.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>				
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2 – 3
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2 – 3
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	1 – 3
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2 – 3
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 x wöchentlich bis 1 x monatlich	12 – 52,1	1
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen oder 1 x monatlich	12 – 26,1	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Die Darstellung des Behandlungsmodus, der Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen erfolgt für Epoetin alfa, zeta, beta und theta analog zur Darstellung des G-BA in den Tragenden Gründen zum Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat [1].</p> <p>PEG: Polyethylenglycol</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Annahmen**

Da es sich bei der symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, wird im Folgenden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für alle Arzneimittel eine Dauertherapie bezogen auf ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer zugrunde gelegt.

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen zu Vadadustat, Epoetin alfa, Epoetin zeta, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa und Methoxy-PEG-Epoetin beta erfolgt die Dosierung patientenindividuell in Abhängigkeit vom Hb-Wert, um den empfohlenen Zielwert der Hb-Konzentration von 10 bis 12 g/dl zu erreichen [2-8]. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden je Wirkstoff die in der jeweiligen Fachinformation angegebenen Dosierungsspannen der Erhaltungsphase bzw. für die ESA der Erhaltungs- und Korrekturphase berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Vadadustat (Vafseo®) in Tabelle 3-10 wurden der Fachinformation von Vafseo® entnommen [2].

Vadadustat (Vafseo®) wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung eingesetzt. Gemäß Fachinformation wird Vadadustat einmal täglich verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt 1 Tag. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage mit Vadadustat pro Jahr (= 365 Behandlungen pro Jahr × 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer für Epoetin alfa, zeta, beta und theta in Tabelle 3-10 basieren auf der Darstellung des G-BA in den Tragenden Gründen zum Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat [1]. Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer für Darbepoetin alfa und Methoxy-PEG-Epoetin beta basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [6, 7].

### ***Epoetin alfa***

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren D-718 erfolgt die Behandlung mit Epoetin alfa 2- bis 3-mal wöchentlich [1]. Folglich ergeben sich insgesamt 52,1 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage), wobei jede Behandlung mit Epoetin alfa 2 bis 3 Tage in Anspruch nimmt. Somit ergeben sich 104,2 – 156,3 Behandlungstage mit Epoetin alfa pro Jahr (= 52,1 Behandlungen pro Jahr × 2 bis 3 Tage Behandlungsdauer je Behandlung).

***Epoetin zeta***

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren D-718 erfolgt die Behandlung mit Epoetin zeta 2- bis 3-mal wöchentlich [1]. Folglich ergeben sich insgesamt 52,1 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage), wobei jede Behandlung mit Epoetin zeta 2 bis 3 Tage in Anspruch nimmt. Somit ergeben sich 104,2 – 156,3 Behandlungstage mit Epoetin zeta pro Jahr (= 52,1 Behandlungen pro Jahr × 2 bis 3 Tage Behandlungsdauer je Behandlung).

***Epoetin beta***

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren D-718 erfolgt die Behandlung mit Epoetin beta 1- bis 3-mal wöchentlich [1]. Folglich ergeben sich insgesamt 52,1 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage), wobei jede Behandlung mit Epoetin beta 1 bis 3 Tage in Anspruch nimmt. Somit ergeben sich 52,1 – 156,3 Behandlungstage mit Epoetin beta pro Jahr (= 52,1 Behandlungen pro Jahr × 1 bis 3 Tage Behandlungsdauer je Behandlung).

***Epoetin theta***

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren D-718 erfolgt die Behandlung mit Epoetin theta 2- bis 3-mal wöchentlich [1]. Folglich ergeben sich insgesamt 52,1 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage), wobei jede Behandlung mit Epoetin theta 2 bis 3 Tage in Anspruch nimmt. Somit ergeben sich 104,2 – 156,3 Behandlungstage mit Epoetin theta pro Jahr (= 52,1 Behandlungen pro Jahr × 2 bis 3 Tage Behandlungsdauer je Behandlung).

***Darbepoetin alfa***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Darbepoetin alfa einmal wöchentlich, einmal alle 2 Wochen oder einmal monatlich [6]. Folglich ergeben sich insgesamt 12 bis 52,1 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage). Die Behandlungsdauer pro Behandlung beträgt 1 Tag. Somit ergeben sich 12 – 52,1 Behandlungstage mit Darbepoetin alfa pro Jahr (= 12 – 52,1 Behandlungen pro Jahr × 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung).

***Methoxy-PEG-Epoetin beta***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Methoxy-PEG-Epoetin beta alle 2 Wochen oder einmal monatlich [7]. Folglich ergeben sich insgesamt 12 bis 26,1 Behandlungen (= 365 Tage/14 Tage). Die Behandlungsdauer pro Behandlung beträgt 1 Tag. Somit ergeben sich 12 – 26,1 Behandlungstage mit Methoxy-PEG-Epoetin beta pro Jahr (= 12 – 26,1 Behandlungen pro Jahr × 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>			
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	104,2 – 156,3
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	104,2 – 156,3
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	52,1 – 156,3
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 2 – 3 x innerhalb von 7 Tagen	104,2 – 156,3
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 x wöchentlich bis 1 x monatlich	12 – 52,1
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen oder 1 x monatlich	12 – 26,1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Die Darstellung des Behandlungsmodus und der Behandlungstage pro Patient pro Jahr erfolgt für Epoetin alfa, zeta, beta und theta analog zur Darstellung des G-BA in den Tragenden Gründen zum Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat [1].</p> <p>PEG: Polyethylenglycol</p>			



### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	365	150 mg – 600 mg ( $\cong$ 1 FTA à 150 mg – 2 FTA à 300 mg)	54.750 mg – 219.000 mg ( $\cong$ 365 FTA à 150 mg – 730 FTA à 300 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>				
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer	104,2 – 156,3	25 I.E./kg KG = 1.942,50 I.E. – 100 I.E./kg KG = 7.770,00 I.E. (≙ 1 FSP à 2.000 I.E. – 1 FSP à 8.000 I.E.)	202.408,50 I.E. – 1.214.451,00 I.E. (≙ 104,2 FSP à 2.000 I.E. – 156,3 FSP à 8.000 I.E.)
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze	Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	104,2 – 156,3	25 I.E./kg KG = 1.942,50 I.E. – 100 I.E./kg KG = 7.770,00 I.E. (≙ 1 FSP à 2.000 I.E. – 1 FSP à 8.000 I.E.)	202.408,50 I.E. – 1.214.451,00 I.E. (≙ 104,2 FSP à 2.000 I.E. – 156,3 FSP à 8.000 I.E.)
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		52,1 – 156,3	20 I.E./kg KG = 1.554,00 I.E. – 720 I.E./kg KG = 55.944,00 I.E. (≙ 1 FSP à 2.000 I.E. – 2 FSP à 30.000 I.E.)	242.890,20 I.E. – 2.914.682,40 I.E. (≙ 156,3 FSP à 2.000 I.E. – 104,2 FSP à 30.000 I.E.)
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		104,2 – 156,3	20 I.E./kg KG = 1.554,00 I.E. – 350 I.E./kg KG = 27.195,00 I.E. (≙ 1 FSP à 2.000 I.E. – 1 FSP à 30.000 I.E.)	242.890,20 I.E. – 2.833.719,00 I.E. (≙ 156,3 FSP à 2.000 I.E. – 104,2 FSP à 30.000 I.E.)
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		12 – 52,1	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		12 – 26,1	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
FSP: Fertigspritze; FTA: Filmtablette; I.E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; PEG: Polyethylenglycol				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Annahmen**

Die Angaben zu Behandlungstagen pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-12 wurden aus Tabelle 3-11 übernommen. Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [2-8]. Der resultierende Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm oder Internationalen Einheiten (I.E.) und Anzahl an Filmtabletten (FTA) oder Fertigspritzen (FSP) angegeben.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die empfohlene Anfangsdosis von Vadadustat (Vafseo®) beträgt 300 mg einmal täglich [2]. Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die minimale Dosis 150 mg einmal täglich und die maximale Dosis 600 mg einmal täglich. Mögliche Dosisanpassungen sollten in Schritten von jeweils 150 mg erfolgen. Die Dosis darf nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden. Die Dosierung von Vadadustat erfolgt patientenindividuell anhand des Hb-Spiegels, um Werte im Zielbereich von 10 bis 12 g/dl zu erzielen oder aufrecht zu erhalten.

Basierend auf der Fachinformation ist für Vadadustat in der Erhaltungsphase eine Spanne von der minimalen Dosis in Höhe von 150 mg einmal täglich bis zur maximalen Dosis in Höhe von 600 mg einmal täglich anzusetzen. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Filmtablette à 150 mg bis zu 2 Filmtabletten à 300 mg pro Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in der Erhaltungsphase 54.750 mg (= 365 Gaben × 150 mg) bis zu 219.000 mg (= 365 Gaben × 600 mg) Vadadustat pro Patient. Dies entspricht 365 Filmtabletten à 150 mg (= 365 Gaben × 1 Filmtablette à 150 mg) bis zu 730 Filmtabletten à 300 mg (= 365 Gaben × 2 Filmtabletten à 300 mg).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Dosierung der ESA erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Analog zum Vorgehen des G-BA wird zur Berechnung der körpergewichtsabhängigen Dosis der Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77,7 kg [9].

Für Epoetin alfa und zeta wurde unter Berücksichtigung therapeutisch zweckmäßiger Packungsgrößen die für die GKV wirtschaftlichste Packungsgröße gewählt, die den patientenindividuellen und körpergewichtsabhängigen Bedarf deckt. Für Epoetin beta und theta

erfolgt die Packungs- bzw. Packungskombinationsauswahl analog zu den Tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat [1].

### ***Epoetin alfa***

Epoetin alfa kann sowohl subkutan als auch intravenös angewendet werden, wobei für Hämodialyse-Patienten die intravenöse Gabe bevorzugt wird. Die empfohlene minimale Erhaltungsdosis beträgt 25 I.E./kg KG 2-mal pro Woche. Die empfohlene maximale Gesamtdosis beträgt in der Erhaltungsphase für dialysepflichtige Patienten 300 I.E./kg KG pro Woche. Bei 3-mal wöchentlicher Gabe entspricht dies 100 I.E./kg KG 3-mal pro Woche [8].

Es ergibt sich für die Erhaltungsphase gemäß Fachinformation ein minimaler Verbrauch von 1.942,50 I.E. (= 25 I.E./kg KG × 77,7 kg) Epoetin alfa pro Patient pro Gabe bei 2-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin alfa à 2.000 I.E. pro Gabe. Für den maximalen Verbrauch ergibt sich für die Erhaltungsphase gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 7.770 I.E. (= 100 I.E./kg KG × 77,7 kg) Epoetin alfa pro Patient pro Gabe bei 3-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin alfa à 8.000 I.E. pro Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in der Erhaltungsphase 202.408,50 I.E. (= 104,2 Gaben × 1.942,50 I.E.) bis zu 1.214.451,00 I.E. (= 156,3 Gaben × 7.770,00 I.E.) Epoetin alfa pro Patient. Dies entspricht 104,2 Fertigspritzen à 2.000 I.E. (= 104,2 Gaben × 1 Fertigspritze à 2.000 I.E.) bis zu 156,3 Fertigspritzen à 8.000 I.E. (= 156,3 Gaben × 1 Fertigspritze à 8.000 I.E.).

### ***Epoetin zeta***

Epoetin zeta kann sowohl subkutan als auch intravenös angewendet werden, wobei für Hämodialyse-Patienten die intravenöse Gabe bevorzugt wird. Die empfohlene minimale Erhaltungsdosis beträgt 25 I.E./kg KG 2-mal pro Woche. Die empfohlene maximale Gesamtdosis beträgt in der Erhaltungsphase für dialysepflichtige Patienten 300 I.E./kg KG pro Woche. Bei 3-mal wöchentlicher Gabe entspricht dies 100 I.E./kg KG 3-mal pro Woche [3].

Es ergibt sich für die Erhaltungsphase gemäß Fachinformation ein minimaler Verbrauch von 1.942,50 I.E. (= 25 I.E./kg KG × 77,7 kg) Epoetin zeta pro Patient pro Gabe bei 2-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Fertigspritze Epoetin zeta à 2.000 I.E. Für den maximalen Verbrauch ergibt sich für die Erhaltungsphase gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 7.770 I.E. (= 100 I.E./kg KG × 77,7 kg) Epoetin zeta pro Patient pro Gabe bei 3-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin zeta à 8.000 I.E.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in der Erhaltungsphase 202.408,50 I.E. (= 104,2 Gaben × 1.942,50 I.E.) bis zu 1.214.451,00 I.E. (= 156,3 Gaben × 7.770 I.E.) Epoetin zeta pro Patient. Dies entspricht 104,2 Fertigspritzen à 2.000 I.E.

(= 104,2 Gaben  $\times$  1 Fertigspritze à 2.000 I.E.) bis zu 156,3 Fertigspritzen à 8.000 I.E.  
(= 156,3 Gaben  $\times$  1 Fertigspritze à 8.000 I.E.).

### ***Epoetin beta***

Epoetin beta kann sowohl subkutan als auch intravenös angewendet werden. Die minimale Anfangsdosis beträgt für die subkutane Anwendung 20 I.E./kg KG 3-mal pro Woche. Die minimale Anfangsdosis beträgt für die intravenöse Anwendung 40 I.E./kg KG 3-mal pro Woche. Für beide Anwendungsarten sollte gemäß Fachinformation die maximale Dosis von 720 I.E./kg und Woche nicht überschritten werden [4].

Es ergibt sich gemäß Fachinformation ein minimaler Verbrauch von 1.554,00 I.E. (= 20 I.E./kg KG  $\times$  77,7 kg) Epoetin beta pro Patient pro Gabe bei 3-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin beta à 2.000 I.E. Für den maximalen Verbrauch ergibt sich gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 55.944,00 I.E. (= 720 I.E./kg KG  $\times$  77,7 kg) Epoetin beta pro Patient pro Gabe bei wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 2 Fertigspritzen Epoetin beta à 30.000 I.E.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 242.890,20 I.E. (= 156,3 Gaben  $\times$  1.554,00 I.E.) bis zu 2.914.682,40 I.E. (= 52,1 Gaben  $\times$  55.944,00 I.E.) Epoetin beta pro Patient. Dies entspricht 156,3 Fertigspritzen à 2.000 I.E. (= 156,3 Gaben  $\times$  1 Fertigspritze à 2.000 I.E.) bis zu 104,2 Fertigspritzen à 30.000 I.E. (= 52,1 Gaben  $\times$  2 Fertigspritzen à 30.000 I.E.).

### ***Epoetin theta***

Epoetin theta kann sowohl subkutan als auch intravenös angewendet werden. Die minimale Anfangsdosis beträgt für die subkutane Anwendung 20 I.E./kg KG 3-mal pro Woche. Die minimale Anfangsdosis beträgt für die intravenöse Anwendung 40 I.E./kg KG 3-mal pro Woche. Für beide Anwendungsarten sollte gemäß Fachinformation die maximale Dosis von 700 I.E./kg KG und Woche nicht überschritten werden [5].

Es ergibt sich gemäß Fachinformation ein minimaler Verbrauch von 1.554,00 I.E. (= 20 I.E./kg KG  $\times$  77,7 kg) Epoetin theta pro Patient pro Gabe bei 3-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin theta à 2.000 I.E. Für den maximalen Verbrauch ergibt sich gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 27.195,00 I.E. (= 350 I.E./kg KG  $\times$  77,7 kg) Epoetin theta pro Patient pro Gabe bei 2-mal wöchentlicher Verabreichung. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 Fertigspritze Epoetin theta à 30.000 I.E. 2-mal wöchentlich.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in der Erhaltungsphase 242.890,20 I.E. (= 156,3 Gaben  $\times$  1.554,00 I.E.) bis zu 2.833.719,00 I.E. (= 104,2 Gaben  $\times$  27.195,00 I.E.) Epoetin theta pro Patient. Dies entspricht 156,3 Fertigspritzen à 2.000 I.E. (= 156,3 Gaben  $\times$  1 Fertigspritze à 2.000 I.E.) bis zu 104,2 Fertigspritzen à 30.000 I.E. (= 104,2 Gaben  $\times$  1 Fertigspritze à 30.000 I.E.).

**Darbepoetin alfa**

Da der Fachinformation zu Darbepoetin alfa keine maximale Dosierung entnommen werden kann, wird der Verbrauch als nicht bezifferbar dargestellt [1, 6].

**Methoxy-PEG-Epoetin beta**

Da der Fachinformation zu Methoxy-PEG-Epoetin beta keine maximale Dosierung entnommen werden kann, wird der Verbrauch als nicht bezifferbar dargestellt [1, 7].

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	VAFSEO 150 mg Filmtabletten 98 Stück   150 mg PZN: 18779633 AVP: 852,97 €	804,37 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 46,60 € <sup>2</sup> ]
	VAFSEO 300 mg Filmtabletten 98 Stück   300 mg PZN: 18779679 AVP: 1.689,55 €	1.594,35 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 93,20 € <sup>2</sup> ]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Erythropoese-stimulierendes Agens</i>		
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	ERYPO FS 2.000 I.E./0,5 ml Fertigspritzen 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 06301257 Festbetrag: 96,81 €	94,81 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	ERYPO FS 8.000 I.E./0,8 ml Fertigspritzen 6 Stück   8.000 I.E. PZN: 01421011 Festbetrag: 372,96 €	370,96 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze	SILAPO 2.000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 02157214 Festbetrag: 96,81 €	94,81 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	SILAPO 8.000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stück   8.000 I.E. PZN: 02290605 Festbetrag: 372,96 €	370,96 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze	NEORECORMON 2.000 I.E. Injektions- lösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 08778070 Festbetrag: 96,81 €	94,81 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	NEORECORMON 30.000 I.E. Injektions- lösung in einer Fertigspritze 4 Stück   30.000 I.E. PZN: 04026640 Festbetrag: 960,20 €	958,20 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze	EPORATIO 2.000 I.E./0,5 ml Injektions- lösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 12411808 Festbetrag: 96,81 €	94,81 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	EPORATIO 30.000 I.E./1,0 ml Injektions- lösung in einer Fertigspritze 4 Stück   30.000 I.E. PZN: 12411837 Festbetrag: 960,20 €	958,20 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2024 1) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V 2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V 3) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; PEG: Polyethylenglycol; PZN: Pharmazentralnummer		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive**

Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. die Festbeträge auf AVP-Ebene (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.05.2024 entnommen. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden, wenn zutreffend, sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Die Packungs- bzw. Packungskombinationsauswahl erfolgt analog zum G-BA-Beschluss im Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat [1]. Mit den Preisen aus Tabelle 3-13 wurden alle nachstehenden Kostenkalkulationen durchgeführt.



## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Vadadustat (Vafseo®)*

#### *Vafseo 150 mg Filmtabletten*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 665,70 € für eine Packung mit 98 Filmtabletten à 150 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 852,97 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [10]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ( $\cong$  46,60 €) auf den ApU für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 804,37 € (= 852,97 € - 2,00 € - 46,60 €).

#### *Vafseo 300 mg Filmtabletten*

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 1.331,40 € für eine Packung mit 98 Filmtabletten à 300 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 1.689,55 € auf Basis der AMPreisV [10]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ( $\cong$  93,20 €) auf den ApU für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.594,35 € (= 1.689,55 € - 2,00 € - 93,20 €).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Epoetin alfa, zeta, beta und theta sind der Festbetragsgruppe „andere Antianämika“ zugeordnet. Daher erfolgt die Kostenberechnung auf Grundlage der Festbeträge unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1a SGB V. Die Festbeträge der ESA wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.05.2024). Die Darstellung der Herstellerrabatte erfolgt gemäß Listung in der Lauer-Taxe.

Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich wie folgt:

### *Epoetin alfa*

#### *Epoetin alfa 2.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 06301257)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin alfa mit 6 Fertigspritzen à 2.000 I.E. ist mit 96,81 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 94,81 € (= 96,81 € - 2,00 €).

*Epoetin alfa 8.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 01421011)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin alfa mit 6 Fertigspritzen à 8.000 I.E. ist mit 372,96 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 370,96 € (= 372,96 € - 2,00 €).

***Epoetin zeta****Epoetin zeta 2.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 02157214)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin zeta mit 6 Fertigspritzen à 2.000 I.E. ist mit 96,81 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 94,81 € (= 96,81 € - 2,00 €).

*Epoetin zeta 8.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 02290605)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin zeta mit 6 Fertigspritzen à 8.000 I.E. ist mit 372,96 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 370,96 € (= 372,96 € - 2,00 €).

***Epoetin beta****Epoetin beta 2.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 08778070)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin beta mit 6 Fertigspritzen à 2.000 I.E. ist mit 96,81 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 94,81 € (= 96,81 € - 2,00 €).

*Epoetin beta 30.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 04026640)*

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin beta mit 4 Fertigspritzen à 30.000 I.E. ist mit 960,20 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 958,20 € (= 960,20 € - 2,00 €).

***Epoetin theta******Epoetin theta 2.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 12411808)***

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin theta mit 6 Fertigspritzen à 2.000 I.E. ist mit 96,81 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 94,81 € (= 96,81 € - 2,00 €).

***Epoetin theta 30.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 12411837)***

Der Festbetrag auf AVP-Ebene für eine Packung Epoetin theta mit 4 Fertigspritzen à 30.000 I.E. ist mit 960,20 € angegeben. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 958,20 € (= 960,20 € - 2,00 €).

**Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt. Die Berechnungen basieren auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-12 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-13. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmdoublets/Fertigspritzen) pro Packung.

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	VAFSEO 150 mg Filmtabletten 98 Stück   150 mg PZN: 18779633 AVP: 852,97 €	804,37 €	365 Filmtabletten ( $\approx 3,72$ Packungen)	2.995,87 €
	Untere Spanne Vadadustat			2.995,87 €
	VAFSEO 300 mg Filmtabletten 98 Stück   300 mg PZN: 18779679 AVP: 1.689,55 €	1.594,35 €	730 Filmtabletten ( $\approx 7,45$ Packungen)	11.876,28 €
	Obere Spanne Vadadustat			11.876,28 €
	<b>Spanne Vadadustat</b>			<b>2.995,87 € – 11.876,28 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Erythropoese-stimulierendes Agens</i>				
Epoetin alfa (Erypo <sup>®</sup> ) Fertigspritze	ERYPO FS 2.000 I.E./0,5 ml Fertigspritzen 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 06301257 Festbetrag: 96,81 €	94,81 €	104,2 FSP ( $\cong$ 17,37 Packungen)	1.646,53 €
	Untere Spanne Epoetin alfa			1.646,53 €
	ERYPO FS 8.000 I.E./0,8 ml Fertigspritzen 6 Stück   8.000 I.E. PZN: 01421011 Festbetrag: 372,96 €	370,96 €	156,3 FSP ( $\cong$ 26,05 Packungen)	9.663,51 €
	Obere Spanne Epoetin alfa			9.663,51 €
	<b>Spanne Epoetin alfa</b>			<b>1.646,53 € – 9.663,51 €</b>
Epoetin zeta (Silapo <sup>®</sup> ) Fertigspritze	SILAPO 2.000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 02157214 Festbetrag: 96,81 €	94,81 €	104,2 FSP ( $\cong$ 17,37 Packungen)	1.646,53 €
	Untere Spanne Epoetin zeta			1.646,53 €
	SILAPO 8.000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stück   8.000 I.E. PZN: 02290605 Festbetrag: 372,96 €	370,96 €	156,3 FSP ( $\cong$ 26,05 Packungen)	9.663,51 €
	Obere Spanne Epoetin zeta			9.663,51 €
	<b>Spanne Epoetin zeta</b>			<b>1.646,53 € – 9.663,51 €</b>
Epoetin beta (NeoRecormon <sup>®</sup> ) Fertigspritze	NEORECORMON 2.000 I.E. Injektions- lösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 08778070 Festbetrag: 96,81 €	94,81 €	156,3 FSP ( $\cong$ 26,05 Packungen)	2.469,80 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
	Untere Spanne Epoetin beta			2.469,80 €
	NEORECORMON 30.000 I.E. Injektionslösung in einer Fertigspritze 4 Stück   30.000 I.E. PZN: 04026640 Festbetrag: 960,20 €	958,20 €	104,2 FSP ( $\approx 26,05$ Packungen)	24.961,11 €
	Obere Spanne Epoetin beta			24.961,11 €
	<b>Spanne Epoetin beta</b>			<b>2.469,80 € – 24.961,11 €</b>
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze	EPORATIO 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stück   2.000 I.E. PZN: 12411808 Festbetrag: 96,81 €	94,81 €	156,3 FSP ( $\approx 26,05$ Packungen)	2.469,80 €
	Untere Spanne Epoetin theta			2.469,80 €
	EPORATIO 30.000 I.E./1,0 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 4 Stück   30.000 I.E. PZN: 12411837 Festbetrag: 960,20 €	958,20 €	104,2 FSP ( $\approx 26,05$ Packungen)	24.961,11 €
	Obere Spanne Epoetin theta			24.961,11 €
	<b>Spanne Epoetin theta</b>			<b>2.469,80 € – 24.961,11 €</b>
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2024				
1) Siehe Tabelle 3-13.				
2) Dargestellt ist jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				
AVP: Apothekenverkaufspreis; FSP: Fertigspritzen; I.E.: Internationale Einheit; PEG: Polyethylenglycol; PZN: Pharmazentralnummer				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>				
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglycol				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Gemäß der Fachinformation von Vadadustat muss regelmäßig der Hb-Wert gemessen werden. Diese regelhafte Laborleistung fällt auch bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an [2-8]. Zu weiteren regelhaften Laborleistungen gehört die Überwachung



des Blutdrucks [2-8]. Vor Beginn der Therapie mit Vadadustat sind die ALT-, AST- und Bilirubinwerte zu untersuchen [2]. Bei diesen Leistungen handelt es sich um Routineuntersuchungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und deren Kosten daher nicht dargestellt werden.

### Zu bewertendes Arzneimittel

Für Vadadustat (Vafseo®) fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die ESA fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Zu bewertendes Arzneimittel

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Vadadustat (Vafseo®) anfallen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen für die ESA anfallen.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>			
Epoetin alfa (Erypo®) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Epoetin zeta (Silapo®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Epoetin beta (NeoRecormon®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Epoetin theta (Eporatio®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Darbepoetin alfa (Aranesp®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera®) Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglycol			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>					
Vadadustat (Vafseo®) Filmtablette	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	2.995,87 € – 11.876,28 €	-	-	2.995,87 € – 11.876,28 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Erythropoese-stimulierendes Agens</b>					
Epoetin alfa (Erypo <sup>®</sup> ) Fertigspritze	Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	1.646,53 € – 9.663,51 €	-	-	1.646,53 € – 9.663,51 €
Epoetin zeta (Silapo <sup>®</sup> ) Fertigspritze		1.646,53 € – 9.663,51 €	-	-	1.646,53 € – 9.663,51 €
Epoetin beta (NeoRecormon <sup>®</sup> ) Fertigspritze		2.469,80 € – 24.961,11 €	-	-	2.469,80 € – 24.961,11 €
Epoetin theta (Eporatio <sup>®</sup> ) Fertigspritze		2.469,80 € – 24.961,11 €	-	-	2.469,80 € – 24.961,11 €
Darbepoetin alfa (Aranesp <sup>®</sup> ) Fertigspritze		Nicht bezifferbar	-	-	Nicht bezifferbar
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera <sup>®</sup> ) Fertigspritze		Nicht bezifferbar	-	-	Nicht bezifferbar
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglycol					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [2].

### **Kontraindikationen**

In der Fachinformation von Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) wird keine Patientengruppe ausgewiesen, für die die Behandlung mit dem Vadadustat kontraindiziert ist. Gegenanzeigen bestehen lediglich in Bezug auf eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selbst oder einem der sonstigen Bestandteile [2]. Es wird daher kein Einfluss auf die Versorgungsanteile aufgrund der Kontraindikationen erwartet.

### **Therapieabbrüche**

Daten zu Therapieabbrüchen in der hier betrachteten Indikation aus dem Versorgungsalltag liegen bisher nicht vor. In den pivotalen Studien CI-0016 und CI-0017 wurde nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen beobachtet (vgl. Modul 4). Ein Einfluss möglicher Therapieabbrüche auf die Größe der Zielpopulation ist aufgrund dieser Ergebnisse nicht zu erwarten.

### **Versorgungskontext und Patientenpräferenzen**

Bereits seit Ende der 1980er-Jahre werden ESA zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt [11]. Allerdings sind mit der ESA-Behandlung kardiovaskuläre Sicherheitsrisiken assoziiert [12]. Gleichzeitig werden bei der Behandlung mit ESA häufig überschießende EPO-Konzentrationen erreicht, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [13, 14].

Außerdem kann aufgrund der bisher vorliegenden Evidenz nicht ausgeschlossen werden, dass ESA das Wachstum von malignen Tumoren fördern könnten. Die KDIGO empfiehlt daher, bei Patienten mit kurativ behandelbaren Tumoren von einer Behandlung mit ESA abzusehen. [12].

Eine weitere bedeutsame Einschränkung stellt die verringerte Wirksamkeit der ESA-Behandlung bei chronischer Inflammation und der damit einhergehenden unzureichenden Verfügbarkeit von Eisen dar [15]. Aufgrund fehlerhafter Eisenverwertung infolge der chronischen Inflammation kann die renale Anämie bei Patienten mit CKD unter ESA-Therapie schwer zu kontrollieren sein. Eine weitere Ursache für eine reduzierte Wirkung der ESA kann auf die Bildung von Anti-ESA-Antikörpern zurückgeführt werden [12, 16]. Bei reduzierter Wirksamkeit der ESA-Therapie kann somit eine Umstellung auf HIF-PHI wie Vadadustat angezeigt sein [15].

HIF-PHI wie Vadadustat stellen insbesondere für Patienten, die auf ESA nicht ausreichend ansprechen bzw. hohe ESA-Dosen benötigen, um einen Hb-Wert im Zielbereich zu erreichen, eine wichtige Therapieoption dar. HIF-PHI sind darüber hinaus insbesondere für Patienten, die eine orale Therapieform präferieren, beispielsweise weil sie eine Peritonealdialyse erhalten, besonders geeignet [17]. So bietet die einfache, orale Anwendung einen klaren Vorteil

gegenüber der subkutanen bzw. intravenösen Applikation der ESA für die Patienten. Weiterhin bieten die HIF-PHI eine größere Flexibilität für die Patienten, da keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich sind [2, 18]. Im Gegensatz dazu müssen ESA kühl gelagert und in einigen Fällen außerdem auch kühl transportiert werden [3-8].

Seit August 2021 ist mit Roxadustat der erste Vertreter aus der Klasse der HIF-PHI zugelassen [18]. Allerdings soll aufgrund von kardiovaskulären Sicherheitsproblemen gemäß Fachinformation von Roxadustat bei „Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes“ eine Umstellung auf Roxadustat in Betracht gezogen werden [18]. Da die große Mehrheit der Patienten mit dialysepflichtiger CKD eine ESA-Therapie erhalten, ist Roxadustat somit für einen Großteil der Patienten ungeeignet. Vadadustat kann jedoch im Gegensatz zu Roxadustat auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits eine ESA-Therapie erhalten [2, 18].

Mit Vadadustat steht Patienten nun ein weiterer Vertreter der HIF-PHI zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung [2]. Während Roxadustat 3-mal wöchentlich – nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen – verabreicht wird, wird Vadadustat von den Patienten täglich oral eingenommen [2, 18]. Durch die tägliche Gabe verbessert Vadadustat potenziell die Compliance. Außerdem weist Vadadustat eine einfache Dosistitration im Gegensatz zu den ESA, aber auch im Vergleich zu Roxadustat auf [2]. Im Vergleich zur Therapie mit ESA oder Roxadustat sind insgesamt weniger Dosisanpassungen unter der Behandlung mit Vadadustat notwendig [2, 6, 18].

Vadadustat stellt somit eine innovative Therapieoption für Patienten dar, die auf die bisherige Standardtherapie mit ESA nicht ausreichend ansprechen oder hohe ESA-Dosen benötigen, um einen Hb-Wert im Zielbereich zu erreichen. Dabei weist Vadadustat eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zur ESA-Therapie auf, wobei die Behandlung mit Vadadustat eine vereinfachte Dosisanpassung und Dauertherapie der Anämie ermöglicht.

Zusammenfassend ist daher davon auszugehen, dass ein gewisser Anteil der bisher mit ESA behandelten Patienten auf eine Behandlung mit Vadadustat umgestellt werden wird. Insbesondere Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit ESA ansprechen bzw. Kontraindikationen für die Behandlung mit ESA aufweisen, kommen für die Behandlung mit Vadadustat infrage.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine valide Angabe zu möglichen Veränderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Therapiekosten ist derzeit nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Vadadustat (Vafseo®) gegenüber der bisherigen Behandlung mit ESA und den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Limitationen der ESA-Therapie

Vadadustat einen Teil dieser derzeit verfügbaren Therapien ersetzen und damit einen gewissen Anteil an der Versorgung einnehmen wird.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Vadadustat (Vafseo®) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen sowie der Darstellung des G-BA in den Tragenden Gründen zu Verfahren D-718 des Wirkstoffs Roxadustat entnommen [1-8]. Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2018-B-239 entnommen [19].

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde unter Berücksichtigung therapeutisch sinnvoller Packungsgrößen die für die GKV wirtschaftlichste Packungsgrößenkombination gewählt. Die Informationen zu den Packungsgrößen stammen aus der Lauer-Taxe (Stand 01.05.2024). Die Kosten und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Vadadustat (Vafseo®) sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe sowie den gültigen Fassungen von § 130 SGB V und § 130a SGB V zum Stand 01.05.2024 entnommen.

Für die Ermittlung von zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Anwendung von Vadadustat (Vafseo®) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde die jeweilige Fachinformation herangezogen [2-8].

Die in Abschnitt 3.3.5 ermittelten Jahrestherapiekosten ergeben sich aus in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 angegebenen Informationen.

Alle Quellen, die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 verwendet wurden, sind im Abschnitt 3.3.8 aufgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8321/2022-03-03_AM-RL-XII_Roxadustat_D-718_TrG.pdf).
2. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. STADA Arzneimittel AG (2007): SILAPO®; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche Registration GmbH (1997): NeoRecormon® Fertigspritzen; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Ratiopharm GmbH (2009): Eporatio Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Amgen Europe B.V. (2001): Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche Registration GmbH (2007): MIRCERA®; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Janssen-Cilag GmbH (1994): 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; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 27.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
10. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 19.07.2023 I 2870. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
11. Maxwell PH, Eckardt KU (2016): HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol*; 12(3):157-68.
12. Akademie Niere (Herausgeber) (2023): Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2023: Begleitbuch zum XVIII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere.



13. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H (2020): A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy*; 6(1):63.
14. Sanghani NS, Haase VH (2019): Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis*; 26(4):253-66.
15. Schröppel B (2022): HIF-PH-Inhibitoren in der Therapie der renalen Anämie - Alternative zu Erythropoetin-Stimulanzen. *Dialyse aktuell*; 26(10):453-9.
16. Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, Goldsmith DJ, Schellekens H, Ebbers H, et al. (2012): Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int*; 81(8):727-32.
17. Schork A (2023): Stabilisatoren des HIF-Signalwegs - Ein neuer Ansatz zur Behandlung der renalen Anämie. *Nephrologie aktuell*; 27(02):68-72.
18. Astellas Pharma Europe B. V. (2021): Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-239 – Vadadustat zur Behandlung der Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) [VERTRAULICH].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Vadadustat (Vafseo®) wurden der Fachinformation entnommen [1].

#### **Anwendungsgebiete**

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

#### ***Dosierung***

##### *Beurteilung vor der Behandlung*

##### Beurteilung der Eisenspeicher und Ernährungsfaktoren

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

### *Anfangsdosis*

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

### 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  $\geq 10$  g/dl liegen. Je nachdem, welches ESA angewendet wurde, sollte die Unterbrechung der Vafseo-Behandlung auf folgende Zeiträume verlängert werden:

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

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

### *Dosistitration*

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

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Spiegel erzielt wird. Bei unzureichendem Ansprechen sind andere Ursachen in Erwägung zu ziehen und zu behandeln, bevor die Behandlung mit Vafseo wieder aufgenommen wird (siehe *Tabelle 3-19: Dosistitration von Vafseo*).

Tabelle 3-19: Dosistitration von Vafseo

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

1) Im Fall eines einmaligen Hb-Werts ist eine Dosissenkung 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  $\geq 10$  g/dl liegen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie***

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

### ***Missbrauch***

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

### ***Sonstige Bestandteile***

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Vadadustat kann die AUC von BCRP-Substraten und einigen Statinen erhöhen, wenn sie gemeinsam angewendet werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosis von gleichzeitig verschriebenen BCRP-Substraten erforderlich. Die nachfolgend genannten Kombinationen wurden untersucht (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen

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

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

### *OAT3-Substrate*

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

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

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

#### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

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

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen, Krampfanfälle <sup>1</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie, thromboembolische Ereignisse <sup>1</sup>	Hypotonie, Überempfindlichkeit	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen	
<b>Untersuchungen</b>		Leberenzyme erhöht <sup>2</sup>	Bilirubin im Blut erhöht

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 Begleitarszneimitteln 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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Annex IIb wird unter „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es liegen für Vadadustat (Vafseo®) keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der nachfolgenden Tabelle 3-22 sind die im EPAR aufgeführten Sicherheitsbedenken aus Abschnitt 2.7 „Risk Management Plan“ dargestellt.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>	Keine
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>	Hepatotoxizität
<i>Fehlende Informationen</i>	Keine

Es sind keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten in Abschnitt 2.7 „*Risk Management Plan*“ des EPAR aufgeführt.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in Abschnitt 2.7 „*Risk Management Plan*“ des EPAR aufgeführt sind, sind in Tabelle 3-23 aufgelistet.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten sowie der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine		
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC, Abschnitte 4.2, 4.4, und 4.8</li> <li>• Patienteninformation, Abschnitt 2 und 4</li> </ul> <b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten: über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische klinische Messverfahren für Hepatotoxizität</li> <li>• Gezielter Follow-up-Fragebogen für Hepatotoxizität</li> </ul>
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Keine		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 dargestellten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Vadadustat (Vafseo®) wurden der Fachinformation [1], dem Anhang II der Produktinformation [2] sowie dem EPAR [3] entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (2023): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Vafseo 150 mg Filmtabletten, Vafseo 300 mg Filmtabletten, Vafseo 450 mg Filmtabletten. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx\\_161088\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx_161088_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report: Vafseo; International non-proprietary name: vadadustat. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report_en.pdf).



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Abklärung der Anämie	Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn der Therapie mit Vafseo und bei Entscheidungen zu einer Dosiserhöhung abgeklärt werden. (Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1])	Nein
2	Eisentherapie	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. (Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1])	Ja
3	Überwachung des Hb-Spiegels	Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie ist eine Überwachung der Hb-Spiegel alle zwei Wochen bis zur Stabilisierung durchzuführen. Danach sind die Hämoglobinspiegel mindestens einmal monatlich zu kontrollieren.	Ja

		(Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1])	
4	Leberwerte	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 [1])	Ja
5	Überwachung	Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und einer entsprechenden Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall) sorgfältig überwacht werden. (Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1])	Nein
6	Behandlung	Patienten mit Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse müssen umgehend untersucht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. (Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1])	Ja
7	Blutdrucküberwachung	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 (Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1])	Nein
8	Knochenmarksuntersuchung	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. (Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1])	Nein
9	Überwachung	Bei gleichzeitiger Anwendung von OAT3-Substraten wie Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Olmesartan, Sitagliptin und Zidovudin ist auf	Ja

		Anzeichen für exzessive Wirkungen dieser Substanzen zu achten. (Siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation [1])	
10	Überwachung	Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat (600 mg) mit Celecoxib (200 mg) erhöhte die C <sub>max</sub> 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. (Siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation [1])	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der hier verwendeten Fachinformation von Vadadustat (Vafseo) ist der April 2024 [2].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Es ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebietes, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die Version 2024/Q2 des EBM-Katalogs verwendet.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,*

*Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (2023): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Vafseo 150 mg Filmtabletten, Vafseo 300 mg Filmtabletten, Vafseo 450 mg Filmtabletten. [Zugriff: 04.04.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx\\_161088\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161088/anx_161088_de.pdf).
2. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.