

Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung)

Addendum zum Projekt A24-67
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

ADDENDUM

Projekt: A24-106

Version: 1.0

Stand: 31.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1878

DOI: 10.60584/A24-106

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung) –
Addendum zum Projekt A24-67

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.10.2024

Interne Projektnummer

A24-106

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-106>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Addendum zum Projekt A24-67 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-106>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Jona Lilienthal
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionen	2
2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt SUEs.....	3
2.3 Einstellung des programmierten Systems zur Dosisanpassung.....	5
2.4 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa.....	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
Tabelle 5: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CRF	Case Report Form
EOS	End-of-Study
ESA	Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICH	International Conference on Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.10.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-67 (Vadadustat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten Transfusionsfreiheit und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3].

Zudem werden im vorliegenden Addendum die vom pU im Nachgang der mündlichen Anhörung übermittelten ergänzenden Angaben [4] zur Außerbetriebnahme des web-basierten System für die Dosieranpassung (Interactive Web Response System [IWRS]) beschrieben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In die Nutzenbewertung A24-67 wurden die randomisierten kontrollierten Studien CI-0016 und CI-0017 zur Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, eingeschlossen. In beiden Studien wurde Vadadustat mit dem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) Darbepoetin alfa als zweckmäßiger Vergleichstherapie verglichen. Eine detaillierte Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung A24-67 [1].

Nachfolgend werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Transfusionsfreiheit und SUEs bewertet.

Ergänzend werden die vom pU nachgereichten Angaben [4] zur Außerbetriebnahme des web-basierten Systems zur Dosieranpassung (IWRS) im Laufe der vorgelegten Studien beschrieben.

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionen

In der Nutzenbewertung wurden die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht herangezogen, da Erhebungen nach dem Therapieabbruch der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden. Patientinnen und Patienten, die nach ihrem Therapieabbruch eine Transfusion erhalten haben, wurden somit dennoch als transfusionsfrei gezählt, wobei ein Zusammenhang zwischen Abbruch und späterer Transfusion aber nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem fehlten Angaben zur Beobachtungsdauer je Studienarm bzw. es war unklar, inwieweit unterschiedliche Beobachtungsdauern vorlagen und ob deswegen ggf. Ereigniszeitanalysen erforderlich sind.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion ab Studienbeginn bis zum Studienende vor. In diesen Auswertungen wurden vom pU auch Erythrozytentransfusionen berücksichtigt, die nach einem vorzeitigem Therapieabbruch erfolgten. Zudem legt der pU Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion vor.

Die vom pU nachgereichten Daten zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion umfassen den gesamten Studienzeitraum. Für den Vadadustat- und Darbepoetin alfa-Behandlungsarm wird in diesen Auswertungen somit derselbe Beobachtungszeitraum betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse als Inzidenzraten über den gesamten Studienverlauf ist somit sachgerecht. Diese Analysen werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Transfusionsfreiheit wird als niedrig eingeschätzt. Wie in der Dossierbewertung A24-67 [1] beschrieben ist aufgrund der

Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien (gemeinsame Studienkonzeption, parallele Durchführung und kombinierte Auswertung beider Studien insbesondere mit der Verknüpfung beider Studien durch ein studienübergreifendes Kriterium als Definition des Studienendes bei gleichzeitig geringer Größe der Studie CI-0016) allerdings die zur Ableitung eines Belegs notwendige Bestätigung (Replikation) von Ergebnissen durch eine zweite Studie in dieser Situation grundsätzlich nicht gegeben. Die mittels einer Metaanalyse erreichbare Aussagesicherheit (Beleg) ist somit in der vorliegenden Situation reduziert. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit kann somit im Rahmen der Metaanalyse beider vorgelegter Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Tabelle 1 stellt das Ergebnis des Vergleichs von Vadadustat mit Darbepoetin alfa zum Endpunkt Transfusionsfreiheit unter Einbeziehung aller Transfusionsereignisse bis zum Studienende dar.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Transfusionsfreiheit					
CI-0016	179	k. A.	186	k. A.	0,97 [0,90; 1,05] ^a ; k. A.
CI-0017	1768	k. A.	1769	k. A.	0,98 [0,96; 1,01] ^a ; k. A.
gesamt	1947	1621 (83,3)	1955	1659 (84,9)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,190 ^b
a. keine Angabe zur Methodik in der Stellungnahme; vermutlich wie in M4 angegeben: Effektberechnung über Vierfeldertafel, KI über Normalverteilungsannahme					
b. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt SUEs

In der Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse des Endpunkts SUEs als hoch eingeschätzt. Grund hierfür waren zum einen die in den vorgelegten Studien CI-0016 und CI-0017 bestehende subjektive Endpunktdefinition, sowie zum anderen Unsicherheiten

in der Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch, da nach Protokolländerungen Visitenfrequenz und Befunderhebungen nach vorzeitigem Behandlungsende der Absprache zwischen der Prüferärztin / dem Prüferarzt und der Patientin / dem Patienten überlassen wurde.

Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, war in den Studien vorgegeben, dass als schwerwiegend auch jegliches Ereignis galt, das die Prüferärztin oder der Prüferarzt oder der Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, sollte das Ereignis als SUE eingestuft werden. Dieser Punkt erlaubt eine subjektive Einstufung eines UE als SUE und geht über die standardisierten Kriterien der International Conference on Harmonisation (ICH) [5] zur SUE-Erhebung hinaus.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU Auswertungen zu SUEs vor, in der die Kategorie „Other“ herausgerechnet ist. In dieser Kategorie des Case Report Form (CRF) sind die in der Nutzenbewertung als subjektiv eingestuften SUEs enthalten. Es ist anzumerken, dass mit dieser Kategorie auch solche Ereignisse ausgeschlossen werden, deren Einordnung als SUE nicht fraglich ist. Dies sind zum Beispiel ICH-konform medizinisch relevante Ereignisse, die einen Eingriff erfordern, um ein SUE zu vermeiden. Dies hat aber keine Konsequenz, da sich die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE durch den Ausschluss der Kategorie „Other“ insgesamt nur geringfügig ändert (< 3 Prozentpunkte in beiden Armen in der metaanalytischen Zusammenfassung).

Das Ergebnis des Vergleichs beider Arme bleibt unter dem Ausschluss der vom pU herausgerechneten SUEs nahezu unverändert (siehe Tabelle 2). Es ist daher davon auszugehen, dass der Einfluss der potenziell subjektiven Komponente in der Operationalisierung der SUEs in den vorliegenden Studien zu keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse führt.

Bezogen auf die in den Studien CI-0016 und CI-0017 möglichen individuellen Visitenfrequenzen im Nachbeobachtungszeitraum führt der pU an, dass eine fehlende Meldung von SUEs seitens der betroffenen Patientinnen und Patienten höchst unwahrscheinlich sei. Zudem sei unabhängig von der Visitenfrequenz eine End-of-Study(EOS)-Visite weiterhin für alle Patientinnen und Patienten fest vorgesehen. Von einer Meldung aller aufgetretenen SUEs spätestens zum Zeitpunkt der EOS-Visite jeder Patientin bzw. jedes Patienten sei daher auszugehen.

Trotz verbleibender Unsicherheiten in der Nachbeobachtung nach Therapieabbruch wird das Verzerrungspotenzial für die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt SUEs als niedrig eingestuft. Die Aussagesicherheit des in der Dossierbewertung dargestellten Ergebnisses zu SUEs ändert sich somit von „Anhaltspunkt“ auf „Hinweis“.

Tabelle 2 stellt das Ergebnis des Vergleichs von Vadadustat mit Darbepoetin alfa zum Endpunkt SUEs jeweils mit und ohne Ereignisse, die im CRF als „Other“ klassifiziert wurden, dar.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vadadustat		Darbepoetin alfa		Vadadustat vs. Darbepoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
CI-0016	179	89 (49,7)	186	105 (56,5)	0,87 [0,71; 1,05]; 0,151 ^a
CI-0017	1768	973 (55,0)	1769	1032 (58,3)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,029 ^a
gesamt	1947	1062 (54,5)	1955	1137 (58,2)	0,93 [0,89; 0,99]; 0,013 ^b
SUEs ohne CRF-Spezifikation „Other“ (ergänzend dargestellt)					
CI-0016	179	k. A. ^c	186	k. A. ^c	k. A. ^c
CI-0017	1768	k. A. ^c	1769	k. A. ^c	k. A. ^c
gesamt	1947	1013 (52,0)	1955	1092 (55,9)	0,93 [0,88; 0,98]; 0,008 ^b
<p>a. RR: stratifiziert nach geographischer Region (USA / EU / Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I / II oder III), Hb-Wert zu Baseline (< 9,5 / ≥ 9,5 g/dl in der Studie CI-0016 bzw. < 10,0 / ≥ 10,0 g/dl in der Studie CI-0017), KI: Normalverteilungsapproximation, p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>b. Metaanalyse mit festen Effekten (inverse Varianz), KI und p-Wert über Normalverteilungsapproximation</p> <p>c. Auf Studienebene legt der pU in seiner Stellungnahme ausschließlich Forest-Plot-Auswertungen mit Effektmaßen aber ohne Ereigniszahlen vor. Diese Auswertungen sind identisch zu den Auswertungen in Modul 4 A, in denen die Kategorie „Other“ enthalten ist. Da zudem die im Forest-Plot dargestellten metaanalytischen Daten den tabellarischen Angaben der Stellungnahme des pU widersprechen, werden die Daten auf Studienebene nicht herangezogen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>					

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

2.3 Einstellung des programmierten Systems zur Dosisanpassung

In der Anhörung zur Dossierbewertung [6] wurde die aufgrund von Fehlfunktionen eingestellte Verwendung eines webbasierten Systems zur Dosisanpassung im Laufe der Studie

(IWRS) angesprochen und mögliche Auswirkungen auf die zulassungskonforme und leitliniengerechte Dosierung im Vergleichsarm diskutiert. Der pU reichte hierzu schriftlich ergänzende Angaben nach [4].

Der pU erläutert in den nachgereichten Angaben, dass in den Studien CI-0016 und CI-0017 mögliche Dosisanpassungen für Vadadustat und Darbepoetin alfa gemäß den Studienprotokollen auf Grundlage der Hämoglobin-(Hb-)Konzentration und definierter Algorithmen zur Dosisanpassung gesteuert wurden. Bei der Anpassung sollten durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt die Hb-Anstiegsrate, die Hb-Abfallrate, die ESA-Reaktion und -Variabilität sowie der klinische Zustand des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt werden. Nach Angaben des pU entsprachen die Dosierungsschemata dabei den Vorgaben in den jeweils gültigen Zulassungsdokumenten (Prescribing Information für die USA und europäische Summary of Product Characteristics für Studienzentren außerhalb der USA). Es ist anzumerken, dass diese Dosierungsschemata erst ab Protokolländerungen im Januar 2018 im Protokoll explizit ausformuliert wurden. Bis dahin waren diese für die Prüffärztinnen und -ärzte zwar im IWRS implementiert aber nicht im Studienprotokoll dargestellt.

Nachdem einige Prüffärzte bzw. Prüffärztinnen gemäß Angaben des pU berichtet hatten, dass das webbasierte System in vereinzelt Fällen nicht die richtige Dosisanpassung empfahl, wurde im Januar 2018 die Verwendung des Systems im Rahmen der Studie eingestellt (Protokoll-Amendment 2 für CI-0017, Amendment 3 für CI-0016, jeweils 01/2018; Beobachtungsdauer der Studien 06/2016 bis 01/2020). Der vormals nur programmierte Dosisanpassungsalgorithmus wurde nun ausformuliert und unverändert in den Anhang des Protokolls aufgenommen.

Eine in der Dossierbewertung beschriebene Abweichung zwischen Protokoll und Fachinformation für Darbepoetin alfa betrifft die Dosisanpassung bei Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen. Hier gibt die Fachinformation eine Dosisreduktion vor, während im Studienprotokoll auch eine Dosisbeibehaltung erlaubt war. Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass diese von der Zulassung abweichende Dosierungsoption sowohl unter Verwendung als auch nach der Einstellung des IWRS in den beiden Studien bestand.

Der pU argumentiert, dass diese Abweichung keine Konsequenz hat, da das Verfahren zur Dosisanpassung von Darbepoetin alfa im Versorgungsalltag seit vielen Jahren etabliert sei und die zur Einstellung des Systems führenden Fehlfunktionen nicht spezifisch diesen Punkt betrafen.

Nach wie vor bleibt somit unklar, welche fehlerhaften Dosierempfehlungen in welchem Umfang gegeben wurden und zur Einstellung des Systems führten. Die vom pU nachgereichten Angaben räumen somit die in der Nutzenbewertung beschriebenen Unsicherheiten nicht aus.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU nachgereichten Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsfreiheit werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs ändert sich die Aussagesicherheit von Anhaltspunkt auf Hinweis.

Die sich somit ergebenden Änderungen im Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Transfusionsfreiheit	83,3 % vs. 84,9 % RR: 0,98 [0,96; 1,01] p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	49,7 %–55,0 % vs. 56,5 %–58,3 % RR: 0,93 [0,89; 0,99] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	2,8 %–5,2 % vs. 1,1 %–1,1 % RR: 4,31 [2,72; 6,83] RR: 0,23 [0,15; 0,37] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	12,8 %–16,7 % vs. 13,4 %–20,0 % RR: 0,85 [0,74; 0,97] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE)	1,1 %–2,1 % vs. 2,2 %–3,3 % RR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Harnwegsinfektion (PT, SUE)	0,8 %–1,1 % vs. 0,5 %–1,8 % RR: 0,51 [0,28; 0,93] p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vadadustat vs. Darbepoetin alfa (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gemütszustand verändert (PT, SUE) Hb-Wert zu Baseline ^d		
< 10,0 g/dl	0 % vs. 1,8 % RR: 0,10 [0,01; 0,84] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 10,0 g/dl	0,9 % vs. 0,9 % RR: 1,00 [0,44; 2,29] p = 0,991	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Subgruppenmerkmal Hb-Wert zu Baseline mit dem Trennwert 10 g/dl wurde nur für die gepoolten Daten der Patientinnen und Patienten in beiden Studien ausgewertet, nicht jedoch getrennt pro Studie.</p> <p>Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering □ Spezifische UEs (SUEs): - Herzerkrankungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Harnwegsinfektion: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Gemütszustand verändert: Hb-Wert zu Baseline < 10,0 g/dl: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zu der Kategorie Morbidität liegen nur Daten zum Endpunkt Transfusionsfreiheit vor, Daten zur Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
Hb: Hämoglobin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

Insgesamt ändern die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Aussage zum Zusatznutzen von Vadadustat aus der Dossierbewertung A24-67 nicht.

In der Gesamtschau zeigt sich für Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein positiver Effekt für den Endpunkt SUEs. Hierin sind die dargestellten Effekte in den Unterkategorien der SUEs auf der Ebene von SOCs und PTs bereits umfasst. Demgegenüber steht ein negativer Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Für die Kategorie Morbidität liegen ausschließlich Daten für den Endpunkt Transfusionsfreiheit vor, die keinen signifikanten Effekt anzeigen. In der vorliegenden Indikation deckt der Endpunkt Transfusionsfreiheit nur einen kleinen Teil der patientenrelevanten Morbidität ab. Hauptziele der Anämiebehandlung sind hier Symptomlinderung und Funktionsverbesserung. Patientenberichtete Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden aber ebenso wie Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Somit bleibt die Möglichkeit der Beurteilung eines Effektes auf Nutzenseite in der vorliegenden Bewertung stark eingeschränkt.

Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Einstellung des IWRS und möglichen Auswirkungen auf von der Zulassung abweichende Dosierempfehlungen bestehen fort. Diese konnten in der Anhörung und durch die anschließende Nachreichung nicht ausgeräumt werden.

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

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Vadadustat unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-67 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Vadadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-67>.
2. Medice Arzneimittel Pütter. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1847: Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1091/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Medice Arzneimittel Pütter. Vadadustat (Vafseo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1091/#dossier>.
4. Medice Arzneimittel Pütter. Ergänzende Angaben nach der Anhörung zum IQWiG-Bericht Nr. 1847: Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1091/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2A [online]. 1994 [Zugriff: 21.08.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vadadustat: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1091/2024-10-07_Wortprotokoll_Vadadustat_D-1073.pdf.