

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vadadustat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vadadustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^c , die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darbepoetin alfa oder ▪ Epoetin alfa oder ▪ Epoetin beta oder ▪ Epoetin theta oder ▪ Epoetin zeta oder ▪ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Vadadustat werden die Studien AKB-6548-CI-0016 (CI-0016) und AKB-6548-CI-0017 (CI-0017) eingeschlossen.

Die beiden Studien wurden gemeinsam konzipiert, parallel durchgeführt und haben einen gemeinsamen Statistischen Analyseplan (SAP). Beide Studien gemeinsam sollten die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa prüfen. Die Studienprotokolle inklusive der Protokolländerungen gleichen sich bis auf wenige spezifische Unterschiede. Die Unterschiede werden nachfolgend bei der gemeinsamen Studienbeschreibung genannt.

Beide Studien sind unverblindete, multizentrische RCTs zum Vergleich von Vadadustat mit dem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) Darbepoetin alfa. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Erhaltungsdialyse (Hämodialyse- oder Peritonealdialyseverfahren) erhielten. Andere Ursachen einer Anämie – insbesondere ein Mangel von Eisen und wasserlöslichen Vitaminen – mussten vor Studieneinschluss ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie beispielsweise schwerer Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In der Studie CI-0016 wurden insgesamt 369 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Vadadustat (N = 181) oder Darbepoetin alfa (N = 188) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), New York Heart Association (NYHA)-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hämoglobin (Hb)-Wert zu Beginn der Studie (< 9,5 g/dl; ≥ 9,5 g/dl).

In der Studie CI-0017 wurden 3554 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm mit Vadadustat (N = 1777) und den Vergleichsarm mit Darbepoetin alfa (N = 1777) randomisiert. Die Behandlung erfolgte ebenfalls stratifiziert nach geographischer Region (USA, Europa, Rest der Welt), NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I vs. II oder III) und dem Hb-Wert zu Beginn der Studie, allerdings mit einem höheren Trennwert (< 10,0 g/dl; ≥ 10,0 g/dl) als in der Studie CI-0016.

In der Studie CI-0016 wurden Patientinnen und Patienten mit Anämie nach neu eingeleiteter – seit höchstens 16 Wochen bestehender – Erhaltungsdialyse untersucht. Gemäß dem initialen Studienprotokoll wurden zunächst ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne vorbestehende dauerhafte ESA-Therapie eingeschlossen, die somit zu Beginn der

Studienbehandlung in die Korrekturphase der Anämiebehandlung eintraten. Eine Protokolländerung (ab Version 3) ermöglichte jedoch nachträglich auch den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer ESA-Vorbehandlung. Im Unterschied dazu untersuchte die Studie CI-0017 Patientinnen und Patienten mit seit längerem vorbestehender Dialyse (mehr als 12 Wochen). In die Studie wurden von Beginn an ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vorbestehender dauerhafter ESA-Behandlung eingeschlossen, die sich somit zu Beginn der Studienbehandlung bereits in der Erhaltungsphase der Anämiebehandlung befanden. In beiden Studien wurde im Interventionsarm bei vorbestehender ESA-Behandlung diese zugunsten der Intervention mit Vadadustat beendet. Eine Indikation für diese Umstellung war nicht gefordert.

Entsprechend dieser Unterschiede zwischen den beiden Studien war in der Studie CI-0016 das Einschlusskriterium für das Vorliegen einer Anämie definiert als Hb-Wert $< 10,0$ g/dl zum Screeningzeitpunkt, bzw. nach der beschriebenen Protokolländerung von $8,0$ bis $11,0$ g/dl. In der Studie CI-0017 war ein Hb-Wert von $8,0$ bis $11,0$ g/dl für die Prüfbzentren in den USA und von $9,0$ bis $12,0$ g/dl für die Prüfbzentren außerhalb der USA für den Einschluss gefordert.

Die Behandlung mit Vadadustat erfolgte in beiden Studien gemäß der Zulassung. Alle Patientinnen und Patienten erhielten als Anfangsdosis 300 mg/Tag. Die Behandlung mit Darbepoetin alfa entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, behielten die bestehende Dosierung und Frequenz bei. Die Umstellung von einem anderen ESA auf Darbepoetin alfa und Dosisanpassungen sollten nach den Angaben der jeweiligen Fachinformation erfolgen. Eine Abweichung zwischen Protokoll und Fachinformation für Darbepoetin alfa betraf 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.

Die Behandlungsdauer war geplant als mindestens 36 Wochen und maximal 208 Wochen. Nach Abbruch der Behandlung sollte in beiden Studienarmen die Behandlung nach lokalem Standard ohne Einschränkungen (inklusive einer ESA-Therapie) fortgeführt werden. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen. Das globale Studienende war für den Zeitpunkt vorgesehen, zu dem ca. 631 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-Ereignisse (zusammen in beiden Studien) aufgetreten waren und alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) wahrzunehmen. Für die vorliegende Bewertung wird davon ausgegangen, dass sich die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse anders als vom pU angegeben auf einen Beobachtungszeitraum bis zum globalen Studienende beziehen.

Die primären Endpunkte der Studien CI-0016 und CI-0017 waren der Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Studienbeginn bis zum Zeitraum Woche 24–36“ und der Schadensendpunkt MACE mit den Komponenten Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität wurden in beiden Studien nicht untersucht.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auch für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieses Endpunkts. Für die Ergebnisse des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist zum einen die in beiden vorgelegten Studien eigene, subjektive Endpunktdefinition. So war in der Studie vorgegeben, dass als schwerwiegend auch jedes andere Ereignis galt, das die Prüffärztin oder der Prüfarzt 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. Zum anderen besteht eine Unsicherheit in der Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch, da die Visitenfrequenz und die Befunderhebungen nach vorzeitigem Behandlungsende der Absprache zwischen der Prüffärztin oder dem Prüfarzt und der Patientin oder dem Patienten überlassen wurde, was die gleichförmige und vollständige Erhebung von SUEs beeinflussen kann. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt. Auswertungen für die Endpunkte Lebertoxizität und die ausgewählten spezifischen UEs werden ausschließlich auf Ebene von SUEs herangezogen. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Aussagesicherheit

Übergreifend bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Unabhängigkeit der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 (u. a. 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). Die zur Ableitung eines Belegs notwendige Bestätigung (Replikation) von Ergebnissen durch eine zweite Studie ist in dieser Situation daher grundsätzlich nicht gegeben. Die mittels einer Metaanalyse maximal erreichbare Aussagesicherheit (Beleg) ist somit in der vorliegenden Situation reduziert.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse kann somit im Rahmen der Metaanalyse beider vorgelegter Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen geringeren Schaden, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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 Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

MACE, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse

Für die Endpunkte MACE (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse (bestehend aus den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangstherapie) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Lebertoxizität

Für den Endpunkt Lebertoxizität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (System Organ Class [SOC], SUE), gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC, SUE), Harnwegsinfektion (Preferred Term [PT], SUE) und Gemütszustand verändert (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gemütszustand verändert (PT, SUE) liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hb-Wert zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hb-Wert zu Baseline $< 10,0$ g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vadadustat. Für Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline $\geq 10,0$ g/dl zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte für den Endpunkt SUEs und Unterkategorien von SUEs auf der Ebene von SOCs und PTs sowie ein negativer Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs für Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Möglichkeit der Beurteilung eines Effektes auf Nutzenseite ist somit in der vorliegenden Bewertung stark eingeschränkt.

In der Zusammenschau gibt es 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.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vadadustat.

Tabelle 3: 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.</p> <p>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.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahingehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.