



IQWiG-Berichte – Nr. 1257

Roxadustat (renale Anämie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-117
Version: 1.0
Stand: 13.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Roxadustat (renale Anämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-117

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Uwe Korst.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Roxadustat, Anämie, Renale Insuffizienz – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02021318, NCT02052310, NCT02988973, NCT02174731, NCT02273726, NCT02278341, NCT02652806, NCT02952092, NCT01888445, ChiCTR2000035054

Keywords

Roxadustat, Anemia, Renal Insufficiency – Chronic, Benefit Assessment, NCT02021318, NCT02052310, NCT02988973, NCT02174731, NCT02273726, NCT02278341, NCT02652806, NCT02952092, NCT01888445, ChiCTR2000035054

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6 Versorgungsanteile	24
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	25
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	34
Anhang A	Suchstrategien.....	37
Anhang B	Ergänzende Darstellung von Informationen zu den vom pU im Dossier dargestellten Studien mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden	38
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Roxadustat	4
Tabelle 3: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Roxadustat	6
Tabelle 5: Übersicht über die vom pU im Dossier dargestellten RCTs mit Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden	10
Tabelle 6: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 7: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	27
Tabelle 10: Übersicht über die vom pU im Dossier dargestellten RCTs mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden.....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	CKD Epidemiology Collaboration
CKDopps	CKD Outcomes and Practice Patterns Study
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
eGFR	Estimated glomerular filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCKD	German CKD
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IIT	Investigator-initiated Trial
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Roxadustat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.09.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Roxadustat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD).

Die Fachinformation von Roxadustat beschreibt für das zugelassene Anwendungsgebiet 2 Therapiesituationen. Dies ist zum einen die Initiierung einer Anämietherapie bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden, zum anderen die Umstellung der Anämietherapie von einem ESA auf Roxadustat.

Die Umstellung von stabil mit ESA behandelten Patientinnen und Patienten erfordert dabei laut Fachinformation das Vorliegen einer Umstellungsindikation. Diese ist für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten beschrieben als patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten sollte aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und Mortalitätsrisikos eine Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht gezogen werden. Ein Wechsel zu Roxadustat bei stabil mit einem ESA behandelten Patientinnen und Patienten ohne eine vorliegende Umstellungsindikation ist nicht von der Zulassung umfasst und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Roxadustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^c 	Ein ESA ^{b, d, e}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahin gehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen d. Andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) sind ausgeschlossen. e. Es handelt sich um die Behandlung einer symptomatischen Anämie.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt ein ESA als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die über die vom pU im Dossier dargestellten Studien hinausgeht. Der pU identifiziert zunächst 10 RCTs, die er jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Roxadustat heranzieht. In diesen Studien wird Roxadustat jeweils mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem ESA, verglichen. Die Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat nicht geeignet: In 2 RCTs mit zuvor nicht mit einem ESA behandelten Erwachsenen mit CKD erfolgte die Behandlung mit Roxadustat überwiegend nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die verbleibenden 8 RCTs sind maßgeblich deshalb für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, da jeweils stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene mit CKD ohne eine Umstellungsindikation eingeschlossen wurden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich zu einem ESA als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD liegen somit insgesamt keine geeigneten Daten vor. Es gibt

daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^c 	Ein ESA ^{b, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahin gehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen d. Andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) sind ausgeschlossen. e. Es handelt sich um die Behandlung einer symptomatischen Anämie. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD).

Die Fachinformation von Roxadustat [3] beschreibt für das zugelassene Anwendungsgebiet 2 Therapiesituationen. Dies ist zum einen die Initiierung einer Anämietherapie bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden, zum anderen die Umstellung der Anämietherapie von einem ESA auf Roxadustat.

Die Umstellung von stabil mit ESA behandelten Patientinnen und Patienten erfordert dabei laut Fachinformation das Vorliegen einer Umstellungsindikation. Diese ist für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten beschrieben als patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten sollte aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und Mortalitätsrisikos eine Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht gezogen werden. Ein Wechsel zu Roxadustat bei stabil mit einem ESA behandelten Patientinnen und Patienten ohne eine vorliegende Umstellungsindikation ist nicht von der Zulassung umfasst und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Roxadustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^c 	Ein ESA ^{b, d, e}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahin gehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen d. Andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) sind ausgeschlossen. e. Es handelt sich um die Behandlung einer symptomatischen Anämie. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt ein ESA als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Roxadustat (Stand zum 02.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Roxadustat (letzte Suche am 02.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Roxadustat (letzte Suche am 02.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Roxadustat (letzte Suche am 02.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Roxadustat (letzte Suche am 28.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die über die vom pU im Dossier dargestellten Studien hinausgeht. Der pU identifiziert 10 RCTs, in denen Roxadustat jeweils mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem ESA, verglichen wird. Diese Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat nicht geeignet. In 2 RCTs mit zuvor nicht mit einem ESA behandelten Erwachsenen mit CKD erfolgte die Behandlung mit Roxadustat überwiegend nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die verbleibenden 8 RCTs sind maßgeblich deshalb für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, da jeweils stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene mit CKD eingeschlossen wurden, ohne dass sich aus den vorliegenden Angaben eine Umstellungsindikation ableiten lässt. In den folgenden Abschnitten wird zunächst das Vorgehen des pU beschrieben, gefolgt von einer detaillierteren Begründung, warum die vom pU vorgelegten Studien nicht für die Nutzenbewertung relevant sind.

Vorgehen des pU nicht sachgerecht

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat gegenüber einem ESA als zweckmäßiger Vergleichstherapie identifiziert der pU zunächst 9 von ihm oder einem Kooperationspartner (mit finanzieller Beteiligung des pU) durchgeführte Studien sowie 1 Investigator-initiated Trial

(IIT): DOLOMITES [4], HIMALAYAS [5], 1517-CL-0310 [6], ROCKIES [7], SIERRAS [8], PYRENEES [9], FGCL-4592-806 [10], 1517-CL-0307 [11], 1517-CL-0304 [12], ChiCTR2000035054 [13]. Diese 10 RCTs untersuchen bei ausreichender Studiendauer einen Vergleich von Roxadustat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einer Anämie bei CKD (renale Anämie).

Für diese Studien prüft der pU die Zulassungskonformität bezogen auf die Dosierung von Roxadustat bzw. des ESAs gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation [3,14,15] sowie auf das Vorliegen ausreichender Eisenspeicher zu Studienbeginn. Als übergeordnetes Einschlusskriterium benennt der pU unter Bezug auf das Methodenpapier des IQWiG [16] zusammenfassend eine zulassungskonforme Behandlung mit der Studienmedikation bei $\geq 80\%$ der Studienpopulation.

Im Ergebnis bewertet der pU alle 10 von ihm geprüften Studien als nicht relevant für die Nutzenbewertung. Er begründet dies damit, dass jeweils deutlich weniger als 80 % der Studienpopulation die Anforderung an eine zulassungskonforme Behandlung mit Roxadustat bzw. einem ESA gemäß jeweiliger Fachinformation erfüllen würden. Der pU dokumentiert dies für die einzelnen Arme aller Studien separat, ohne dabei adäquate Teilpopulationen zu bilden. Insgesamt beansprucht der pU keinen Zusatznutzen für Roxadustat. Ungeachtet dessen stellt der pU die 10 Studien einschließlich der Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulationen im Dossier dar.

Die Begründung des pU mit Bezug auf das 80 %-Kriterium ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich kann die Nutzenbewertung auch auf Basis von Analysen einer relevanten Teilpopulation durchgeführt werden, falls weniger als 80 % der Gesamtpopulation einer Studie die Einschlusskriterien vollständig erfüllen [16]. Dies gilt entgegen der Aussage des pU auch für die Einschlusskriterien bezüglich der Intervention oder Vergleichstherapie, sofern sich diese unter Wahrung der Randomisierung adäquat operationalisieren lassen.

Roxadustat wird bei Erwachsenen mit einer symptomatischen renalen Anämie bei sichergestellten, ausreichenden Eisenspeichern abhängig von der vorliegenden Therapiesituation eingesetzt [3]. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden, hängt die initiale Dosis Roxadustat vom Körpergewicht ab (< 100 kg: 70 mg Roxadustat 3-mal pro Woche, ≥ 100 kg: 100 mg Roxadustat 3-mal pro Woche). Bei Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden, erfolgt die Berechnung der Äquivalenzdosis Roxadustat basierend auf der durchschnittlich in den 4 Wochen vor Umstellung verordneten ESA-Dosis.

Zur Beurteilung der Eignung der vom pU im Dossier dargestellten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher insbesondere die initiale Dosis von Roxadustat bzw. die Äquivalenzdosis bei einer Therapieumstellung sowie das Vorliegen einer symptomatischen Anämie und ausreichender Eisenspeicher zu Studienbeginn überprüft. Der pU beschreibt in Modul 4 A seines Dossiers, dass die Symptome einer Anämie in keiner seiner Studien

systematisch erhoben und dokumentiert wurden. Das Vorliegen einer symptomatischen Anämie ist aber gemäß Fachinformationen Voraussetzung für die Behandlung mit der Studienmedikation.

Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die vom pU dargestellten Studien mit Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden.

Tabelle 5: Übersicht über die vom pU im Dossier dargestellten RCTs mit Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden

Studie	Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten	Vorgaben der Fachinformation von Roxadustat ^a				
		Initiale Dosis Roxadustat		Symptomatische Anämie	Patientinnen und Patienten mit ausreichenden Eisenspeichern ^b zu Studienbeginn n (%)	
		Gemäß FI	Abweichung von den Vorgaben der FI		Roxadustat-Arm	ESA-Arm
Studien mit Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA vorbehandelt wurden						
DOLOMITES ^c (NCT02021318)	nein	(●)	abweichender KG-Trennwert (70 kg)	●	182 (56,3)	152 (51,9)
HIMALAYAS (NCT02052310)	ja	(●)	abweichender KG-Trennwert (70 kg)	○ ^d	406 (77,8)	406 (77,9)
<p>● Kriterium erfüllt / (●) Kriterium teilweise erfüllt ○ Kriterium nicht erfüllt</p> <p>a. Weitere Vorgaben der Fachinformation, darunter zur Dosisanpassung und empfohlene Höchstdosis, wurden nicht überprüft. b. operationalisiert als Serumferritin $\geq 100 \mu\text{g/l}$ und Transferrinsättigung (TSAT) $\geq 20 \%$ c. pU war Sponsor der Studie d. Eine Anämiesymptomatik war kein Einschlusskriterium und wurde in der Studie nicht systematisch erhoben.</p> <p>ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; FI: Fachinformation; KG: Körpergewicht; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Kategorie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSAT: Transferrin Saturation</p>						

Bei den beiden Studien DOLOMITES und HIMALAYAS handelt es sich um unverblindete, randomisierte aktiv kontrollierte Studien, die Roxadustat bei zuvor nicht mit einem ESA behandelten Patientinnen und Patienten mit dem ESA Darbepoetin alfa (DOLOMITES) bzw. Epoetin alfa (HIMALAYAS) vergleichen. Die Patientinnen und Patienten der Studie DOLOMITES sollten gemäß Einschlusskriterien für die Behandlung mit einem ESA geeignet sein, was u. a. über eine ärztlich eingeschätzte Anämiesymptomatik definiert war. Alle Patientinnen und Patienten der Studie waren nicht dialysepflichtig. Die Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYAS hingegen waren dialysepflichtig.

In beiden Studien erfolgte die Zuteilung der Initialdosis Roxadustat abhängig vom Körpergewicht, jedoch zu einem von den Angaben der Fachinformation von Roxadustat [3] abweichenden Trennwert. Dies bedeutet, dass Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 70 und 100 kg zumindest für die ersten 4 Wochen der Studie eine zu hohe Dosis Roxadustat bekamen. Die Dosierung des ESAs erfolgte jeweils zulassungskonform [14,15].

In der Studie DOLOMITES hatten zudem in beiden Studienarmen nur etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten einen ausreichenden Eisenspeicher zu Studienbeginn. Diese werden in der Fachinformation von Roxadustat jedoch als Voraussetzung für den Beginn einer Therapie mit Roxadustat beschrieben. Somit ist die Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie HIMALAYAS ist für die Bewertung von Roxadustat im vorliegenden Anwendungsgebiet einer symptomatischen renalen Anämie schon allein deswegen nicht geeignet, da Patientinnen und Patienten unabhängig von einer vorliegenden Symptomatik eingeschlossen wurden.

Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden

Bei den Studien des pU, die eine Umstellung der Anämie-Therapie bei mit einem ESA vorbehandelten Patientinnen und Patienten untersuchen, handelt es sich mit Ausnahme der doppelblinden RCT 1517-CL-0307 um unverblindete, randomisierte aktiv kontrollierte Studien. Die Studien untersuchen einen Vergleich von Roxadustat mit Darbepoetin alfa (1517-CL-0310, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304) oder Epoetin alfa (FGCL-4592-806, ROCKIES, SIERRAS, ChiCTR2000035054). In der Studie PYRENEES wird ein Vergleich von Roxadustat sowohl mit Darbepoetin alfa als auch mit Epoetin alfa untersucht. In die Studie 1517-CL-0310 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht dialysepflichtig waren. In alle anderen Studien wurden dialysepflichtige Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ergänzende Informationen zu den vom pU dargestellten Studien mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden, finden sich in Tabelle 10 in Anhang B.

Roxadustat ist grundsätzlich zugelassen für die Umstellung der Anämietherapie von ESA vorbehandelten Patientinnen und Patienten [3]. Für bereits stabil mit einem ESA behandelte

Patientinnen und Patienten definiert die Fachinformation von Roxadustat die Bedingungen für die Umstellung. Bei nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten soll vor Umstellung eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten sollte eine Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht bezogen werden. Diese Einschränkungen für die Umstellung stabil vorbehandelter Patientinnen und Patienten resultieren aus den Ergebnissen der Zulassungsstudien für Roxadustat und sind im Europäischen öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR [17]) ausführlich diskutiert. Insbesondere zeigt sich demnach ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Mortalitätsrisiko, das maßgeblich aus den ESA-Umstellungsstudien resultiert. Als Grund werden Schwankungen im Hämoglobinspiegel bei stabil mit einem ESA behandelten Patientinnen und Patienten vermutet, die durch die Umstellung der Therapie auf Roxadustat ausgelöst werden. Diese Therapieumstellung entspricht laut EPAR nicht der gängigen klinischen Praxis, solange keine valide klinische Indikation dafür vorliegt.

Aus den Studienunterlagen der Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, SIERRAS, PYRENEES, 1517-CL-0307 und 1517-CL-0304 ergibt sich, dass nur Patientinnen und Patienten mit einer stabilen ESA-Vortherapie eingeschlossen wurden. Für die Studie ROCKIES kann aus den Studienunterlagen abgeschätzt werden, dass der überwiegende Anteil der Studienpopulation ebenfalls stabil mit einem ESA vorbehandelt war. Für all diese Patientinnen und Patienten erfolgte im Fall der Randomisierung in den Roxadustat-Arm der Studien eine Therapieumstellung, ohne dass eine klinische Indikation dafür vorliegen musste. Für die Studie ChiCTR2000035054 finden sich in der Publikation Hou 2021 [13] keine Hinweise darauf, dass bei den eingeschlossenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation vorlag.

Der pU selbst beschreibt in Modul 4 A seines Dossiers, dass für keine der Studien, in die dialysepflichtige, mit ESA vorbehandelte Erwachsene mit CKD eingeschlossen wurden, im Rahmen der Rekrutierung systematisch geprüft wurde, ob bei Studieneinschluss valide klinische Gründe für eine Umstellung von einem ESA auf eine Therapie mit Roxadustat vorlagen. Der pU selbst beschreibt das Therapieschema dieser Studien aus diesem Grund als artifizielles Umstellungsszenario.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei den in die Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304 und ChiCTR2000035054 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Indikation für eine Umstellung von einem ESA auf Roxadustat vorlag. Die Studien sind damit allein schon aus diesem Grund für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Dessen ungeachtet liegen weitere Aspekte vor, die über die fehlende Umstellungsindikation hinaus zu der Einschätzung beitragen, dass die Gesamtpopulationen der Studien 1517-CL-0310, FGCL-4592-806, 1517-CL-0307, 1517-CL-0304 und ChiCTR2000035054 für die Nutzenbewertung von Roxadustat nicht relevant sind. Dazu zählen maßgebliche

Abweichungen von der zulassungskonformen Dosierung von Roxadustat, nicht ausreichende Eisenspeicher zu Studienbeginn sowie ein von der Zulassung von Roxadustat abweichendes Therapieschema (ESA-Washout vor Therapiebeginn). Für nähere Informationen siehe Tabelle 10 in Anhang B.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU im Dossier dargestellten Gesamtpopulationen der Studien aufgrund der beschriebenen Aspekte zur Dosierung von Roxadustat, Symptomatik und ausreichenden Eisenspeichern zu Studienbeginn bzw. des Fehlens einer Umstellungsindikation nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Für die Studie DOLOMITES ist es jedoch vorstellbar, dass eine relevante Teilpopulation unter Wahrung der Randomisierung gebildet werden kann. Dies trifft ggf. auch auf andere Studien zu.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich zu einem ESA als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit symptomatischer Anämie bei CKD liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Roxadustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Roxadustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^c 	Ein ESA ^{b, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahin gehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen d. Andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) sind ausgeschlossen. e. Es handelt sich um die Behandlung einer symptomatischen Anämie. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die CKD und die renale Anämie nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Roxadustat [3]. Demnach ist Roxadustat angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD.

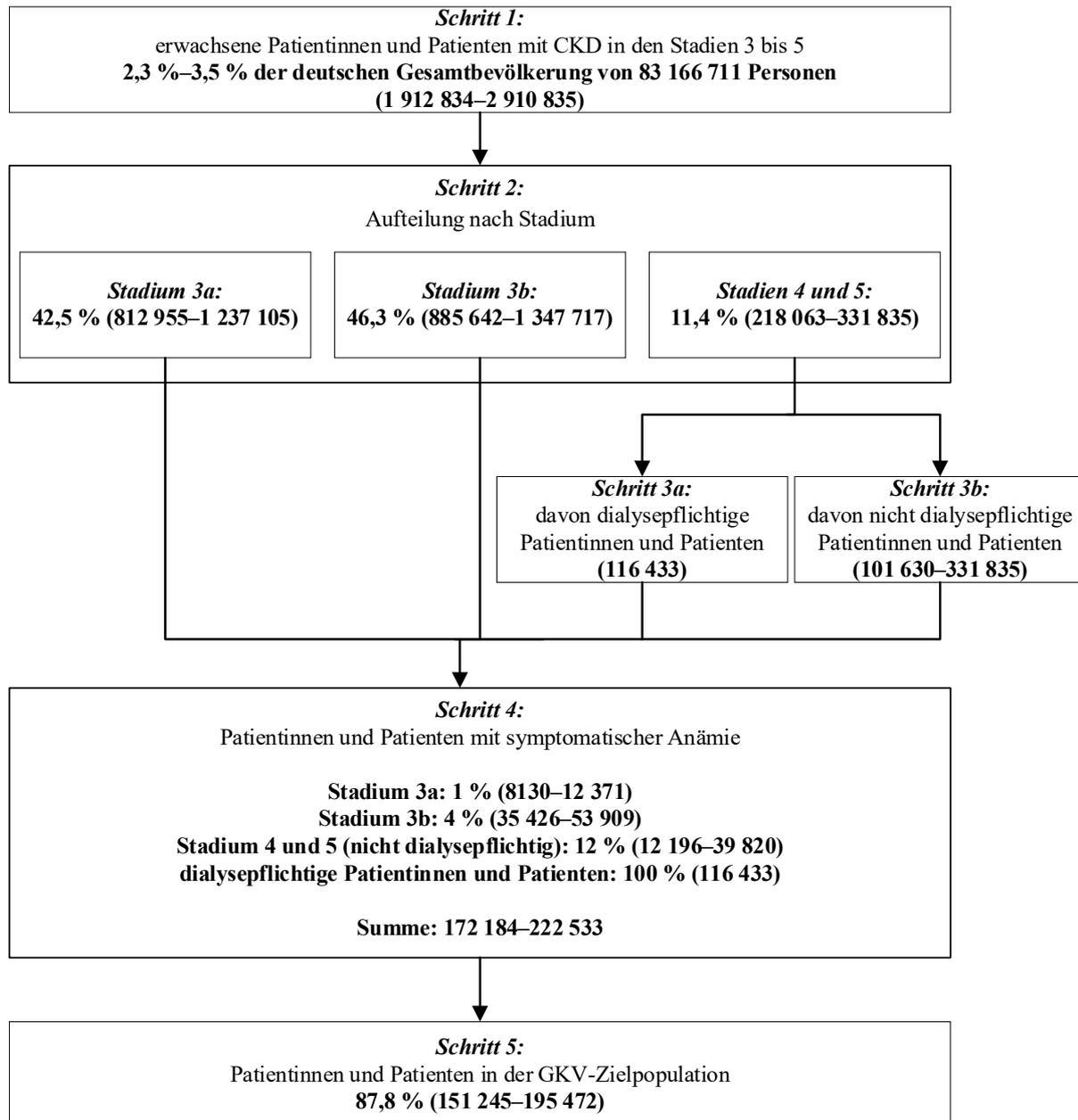
Die Fachinformation von Roxadustat [3] beschreibt für das zugelassene Anwendungsgebiet 2 Therapiesituationen. Dies ist zum einen die Initiierung einer Anämietherapie bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden, zum anderen die Umstellung der Anämietherapie von einem ESA auf Roxadustat, wobei die Umstellung von stabil mit ESA behandelten Patientinnen und Patienten dabei laut Fachinformation das Vorliegen einer Umstellungsindikation erfordert (siehe Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge ergibt sich ein therapeutischer Bedarf bei CKD-Patientinnen und -Patienten mit symptomatischer renaler Anämie aus der Häufigkeit der Erkrankung, den Charakteristika der Zielpopulation, der teilweise schwerwiegenden Krankheitssymptomatik sowie der Limitationen der bisher verfügbaren Therapieoptionen für die Zielpopulation.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 bis 5

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 bis 5, die er über eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² operationalisiert. Hierfür zieht der pU eine Publikation von Girndt et al. zur Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) heran [18]. Im Rahmen der DEGS1 wurde zwischen November 2008 und Dezember 2011 eine den Autorinnen

und Autoren zufolge repräsentative Studienpopulation von insgesamt 7115 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren in 180 Rekrutierungszentren hinsichtlich ihrer Nierenfunktion untersucht. Dabei wurde die eGFR anhand verschiedener Formeln berechnet. Girndt et al. weisen als Ergebnis eine Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² von 2,3 % bei Berechnung mittels CKD-Epidemiology-Collaboration(CKD-EPI)-Formel (unter Berücksichtigung von Kreatinin und Cystatin C) bzw. 3,5 % bei Verwendung der modification-of-diet-in-renal-disease(MDRD)-Formel [18] aus. Beide Anteilswerte beziehen sich auf den oben genannten Altersbereich.

Diese Anteilswerte überträgt der pU jeweils auf die geschätzte deutsche Gesamtbevölkerung zum Stand vom 31.12.2019 (n = 83 166 711) [19] und gibt eine Spanne von 1 912 834 bis 2 910 835 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 bis 5 an.

Schritt 2: Unterteilung der Patientinnen und Patienten in die Stadien 3a, 3b sowie 4 und 5

Zur Ermittlung der Anteilswerte der verschiedenen Stadien verweist der pU auf eine Auswertung der prospektiven GermanCKD(GCKD)-Beobachtungsstudie von Beck et al. [20]. Eingeschlossen wurden von 2010 bis 2012 insgesamt 5217 Patientinnen und Patienten in nephrologischer Behandlung im Alter von – zum Screeningzeitpunkt – 18 bis 74 Jahren bei Vorliegen einer eGFR von 30 bis 60 ml/min/1,73 m² oder einer Proteinurie (Albuminurie > 300 mg/g Kreatinin oder Proteinurie > 500 mg/g Kreatinin) bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m². Nach Einschluss wurden die Laborparameter der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn als Baselineparameter zentral erhoben.

Von insgesamt 5015 ausgewerteten Patientinnen und Patienten fielen anhand des eGFR-Wertes 1663 ins Stadium 3a (eGFR: 45 bis 59 ml/min/1,73 m²), 1815 ins Stadium 3b (eGFR: 30 bis 44 ml/min/1,73 m²) und 445 in die Stadien 4 und 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) [20]. Aus diesen Angaben leitet der pU Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Stadien an allen Patientinnen und Patienten in den Stadien 3 bis 5 her. Der pU gibt Anteilswerte in Höhe von 42,5 % für Stadium 3a, 46,3 % für Stadium 3b und 11,4 % für die Stadien 4 und 5 an, die er auf das Ergebnis aus Schritt 1 überträgt. Dementsprechend ergeben sich seinen Angaben zufolge

- 812 955 bis 1 237 105 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3a,
- 885 642 bis 1 347 717 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3b und
- 218 063 bis 331 835 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 4 und 5.

Schritt 3: Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach Dialysepflicht

Der pU unterteilt die Zielpopulation weiterhin in dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten.

Schritt 3a: dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Für die Schätzung der Anzahl dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten zieht der pU den Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen heran [21]. Der Bericht enthält Angaben zu allen gesetzlich krankenversicherten Personen in vertragsärztlicher Dialysebehandlung in Deutschland für das Jahr 2019. Der pU entnimmt daraus die Anzahl von 83 868 im Berichtsjahr ständig dialysepflichtigen erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Die oben angegebene Anzahl setzt der pU anschließend ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Erwachsenen in der GKV im Jahr 2019 ($n = 61\,038\,436$) und ermittelt auf diese Weise eine Prävalenzrate von 0,14 %. Die Anzahl der Erwachsenen in der GKV berechnet der pU dabei aus der geschätzten Anzahl aller GKV-Versicherten im Jahr 2019 ($n = 73\,053\,000$) [22] unter Berücksichtigung des geschätzten Anteils erwachsener Personen in der Bundesbevölkerung von ca. 83,6 % [19].

Durch Anwendung der Prävalenzrate von 0,14 % auf die deutsche Gesamtbevölkerung zum Stand vom 31.12.2019 (geschätzt $n = 83\,166\,711$) [19] berechnet der pU eine Anzahl von 116 433 dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit CKD.

Schritt 3b: nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass lediglich Patientinnen und Patienten mit CKD in Stadium 5 dialysepflichtig sein können. Die Anzahl der dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a zieht er von der Untergrenze der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 4 und 5 aus Schritt 2 ab. Der pU gibt eine Anzahl von 101 630 bis 331 835 nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 4 und 5 an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie zieht der pU Ergebnisse der internationalen prospektiven CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps) heran [23]. In der Publikation von Wong et al. wurden Daten von nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ausgewertet, darunter 1720 Patientinnen und Patienten mit Angaben zum Hämoglobinlevel aus Deutschland, die zwischen dem 01.01.2013 und 13.04.2018 in die CKDopps eingeschlossen wurden. Sofern die Patientinnen und Patienten während der Studie in ein anderes Stadium übergegangen sind, wurden sie mehrfach in die Auswertung einbezogen (jeweils mit dem 1. gemessenen Hämoglobinwert pro Stadium). Die symptomatische Anämie operationalisiert der pU dabei als eine Unterschreitung eines Hämoglobin-Schwellenwertes von 10 g/dl.

Auf Basis der Daten zu Patientinnen und Patienten aus Deutschland [23] setzt der pU für das Vorliegen einer symptomatischen Anämie folgende Anteilswerte an: 1 % für Patientinnen und Patienten mit CKD in Stadium 3a, 4 % für Patientinnen und Patienten mit CKD in Stadium 3b und 12 % für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 4 und 5.

Zudem nimmt der pU an, dass für alle dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten eine symptomatische Anämie vorliegt.

Übertragen auf die Ergebnisse aus den Schritten 2 und 3 weist der pU somit folgende Patientenzahlen aus:

- 8130 bis 12 371 nicht dialysepflichtige erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD im Stadium 3a,
- 35 426 bis 53 909 nicht dialysepflichtige erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD im Stadium 3b,
- 12 196 bis 39 820 nicht dialysepflichtige erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in den Stadien 4 und 5 sowie
- 116 433 dialysepflichtige erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD

Insgesamt ergibt sich hieraus laut pU eine Spanne von 172 184 bis 222 533 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in den oben genannten Stadien.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [19,22] berechnet der pU eine Anzahl von 151 245 bis 195 472 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Im Rahmen der Herleitung sind verschiedene methodische Aspekte zu betrachten, die separat betrachtet zu Unter- bzw. Überschätzungen führen und insgesamt eine Unsicherheit bezüglich der vom pU ausgewiesenen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bedingen. Nachfolgend werden die wesentlichen kritischen Aspekte näher erläutert:

Zu Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 bis 5

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer CKD ausschließlich über eine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Gemäß der KDIGO-Leitlinie [24] kann die CKD neben der GFR auch über das Vorliegen von Anzeichen einer Nierenschädigung (z. B. Albuminurie) definiert werden. Bei Berücksichtigung dieser weiteren Kriterien wäre gegebenenfalls von einer höheren Prävalenz der CKD auszugehen.

Hinsichtlich der herangezogenen Studie [18] bestehen vor allem aus folgenden Gründen Unsicherheiten:

- Wie die Autorinnen und Autoren selbst anmerken, wurde die Untersuchung als Querschnittsstudie durchgeführt, sodass die eGFR der Probanden nur zu 1 Zeitpunkt

ermittelt wurde. Die CKD wird jedoch über eine Einschränkung der Nierenstruktur oder -funktion in einem Zeitraum von > 3 Monate definiert [24], sodass unklar ist, wie viele der Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion die Kriterien einer CKD erfüllten.

- Die berichtete eGFR wurde mittels CKD-EPI-Formel (unter Berücksichtigung von Kreatinin und Cystatin C) bzw. MDRD-Formel ermittelt. Die Wahl der Berechnungsformeln ist grundsätzlich nachvollziehbar, da in der deutschen S3-Leitlinie zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischer nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis [25] die CKD-EPI-Formel für die Schätzung der GFR empfohlen wird, auch wenn keine explizite Festlegung auf eine konkrete Formel erfolgt, da die Unterschiede zur MDRD-Formel gering seien. Je nachdem, welche Parameter in die Formeln einbezogen werden, können sich allerdings zu den Angaben des pU (2,3 % bis 3,5 %) auch abweichende Prävalenzangaben ergeben: Trocchi et al. haben anhand der gleichen Population die eGFR u. a. mit der CKD-EPI-Formel berechnet [26]. Mit den Formeln wurden teilweise sowohl höhere (z. B. mittels CKD-EPI-Formel [unter Berücksichtigung von Kreatinin] in Höhe von 3,8 %) als auch niedrigere Prävalenzen (mittels CKD-EPI-Formel [unter Berücksichtigung von Cystatin C] in Höhe von 2,1 %) geschätzt. Zudem ermitteln Trocchi et al. [26] anhand der MDRD-Formel eine abweichende Prävalenz in Höhe von 5,0 %. Der Grund für die Abweichung zu den Angaben von Girndt et al. (3,5 %) ist jedoch unklar. Dies führt insgesamt zu Unsicherheit in diesem Schritt.
- Die Einschränkung der DEGS1 auf Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren führt dazu, dass die erhobene Prävalenz nicht ohne Weiteres auf die gesamte Bundesbevölkerung übertragen werden kann. Für die Bevölkerungsgruppe ab 80 Jahren ist dabei von einer höheren Prävalenz an Personen mit $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auszugehen, während die Prävalenz in der Bevölkerungsgruppe < 18 Jahren geringer liegen dürfte [18,25,26].
- Bei der Übertragung der Anteilswerte auf die deutsche Gesamtbevölkerung ist zusätzlich zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren gemäß Fachinformation nicht Teil der Zielpopulation sind, durch das Vorgehen des pU jedoch nicht ausgeschlossen wurden.

Zu Schritt 2: Unterteilung der Patientinnen und Patienten in die Stadien 3a, 3b sowie 4 und 5

Die Ergebnisse aus der GCKD-Studie sind nicht dazu geeignet, die Anteilswerte für die einzelnen Stadien an allen Patientinnen und Patienten mit CKD zu bestimmen. Gemäß Studienbeschreibung wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einer $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zum Screeningzeitpunkt eingeschlossen, sodass Patientinnen und Patienten in den Stadien 4 und 5 ursprünglich nicht umfasst waren [20]. Lediglich die erneute zentrale Laboruntersuchung zu Studienbeginn ermöglichte den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die anhand der eGFR den Stadien 4 und 5 zugeordnet werden.

Zu Schritt 3a: dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Es ist zu beachten, dass der pU die Prävalenzrate, die sich auf Erwachsene bezieht, auf die gesamte Bevölkerung inkl. Minderjährige überträgt, obwohl letztere nicht Teil der Zielpopulation sind.

Zu Schritt 3b: nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU bei der Berechnung der Anzahl nicht dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten das Ergebnis aus Schritt 3a lediglich von der Untergrenze abzieht, nicht jedoch von der Obergrenze.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie

Die symptomatische Anämie operationalisiert der pU als Unterschreitung eines Hämoglobin-Schwellenwertes von 10 g/dl. Der pU verweist dabei auf diverse Publikationen [25,27-30], in denen diese Grenze jedoch nicht mit dem Auftreten von Symptomen gleichgesetzt wird. Stattdessen wird die Unterschreitung des Hämoglobinwerts von 10 g/dl in den Publikationen als Richtwert für die Einleitung einer entsprechenden Anämiebehandlung herangezogen.

Es ist unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten in der CKDopps-Studie [23] zum Zeitpunkt der Hämoglobin-Erhebung bereits eine Behandlung ihrer Anämie erhalten haben. Somit könnten Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie durch ihre Behandlung einen Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl aufweisen.

Der pU nimmt an, dass (annähernd) alle dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten eine symptomatische Anämie aufweisen. Anhand der KDIGO-Leitlinie [30] lässt sich herleiten, dass nicht alle dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten eine Anämie aufweisen. Die Annahme des pU, dass 100 % der dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten eine symptomatische Anämie aufweisen, stellt daher eher eine Obergrenze dar.

Der pU grenzt die Zielpopulation nicht auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden oder die von einem ESA umgestellt werden können und eine Umstellungsindikation aufweisen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer Stagnation der Inzidenz und Prävalenz aus. Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils) setzt er bis zum Jahr 2026 die Ergebnisse aus Schritt 4 an (172 184 bis 222 533 Patientinnen und Patienten).

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Roxadustat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA)

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch und die Kosten für Roxadustat sowie für Epoetin alfa und Darbepoetin alfa als ESA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die Auswahl der ESA begründet der pU damit, dass sich mit diesen Wirkstoffen eine Spanne aus der niedrigstmöglichen Dosierung (Epoetin alfa) und der höchstmöglichen Dosierung (Darbepoetin alfa) darstellen lasse.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die symptomatische Anämie bei CKD eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind anhand der Fachinformationen nachvollziehbar [3,14,15].

Für Roxadustat geht der pU von einer 1-mal bis 3-mal wöchentlichen Gabe aus. Gemäß Fachinformation [3] muss die angemessene Dosis von Roxadustat 3-mal pro Woche eingenommen werden. Die vom pU als Untergrenze angesetzte 1-mal wöchentliche Gabe wird laut Fachinformation nur empfohlen, wenn eine Dosissenkung erforderlich ist und eine häufigere Anwendung aufgrund der verfügbaren Wirkstärken nicht möglich ist.

Für Epoetin alfa geht der pU von einer Gabe alle 2 Wochen bis zu 3-mal wöchentlich aus. Diese Angaben entsprechen den Empfehlungen der Fachinformation [15] für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten. Für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten liegt die Behandlungsdauer bei der Peritonealdialyse mit einer empfohlenen 2-mal wöchentlichen Gabe innerhalb der Spanne, während sich für die Hämodialyse keine konkreten Angaben zum Behandlungsschema entnehmen lassen [15].

Für Darbepoetin alfa variiert die Behandlungsfrequenz zwischen einer 1-mal wöchentlichen bis 1-mal monatlichen Gabe. Diese Angaben entsprechen den Empfehlungen der Fachinformation [14], laut der die 1-mal monatliche Gabe jedoch nur bei nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten erfolgen soll.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme der 1-mal monatlichen Gabe für Darbepoetin alfa – berechnet der pU die Anzahl der Behandlungen auf Basis von 52 Wochen pro Jahr. Bei

Berechnung auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen (52,1 Wochen) pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt für alle Wirkstoffe korrekt an, dass gemäß Fachinformationen grundsätzlich eine individuelle Dosierung erfolgt, um einen Hämoglobinwert von 10 bis 12 g/dl [3,14,15] zu erreichen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten legt der pU folgende Angaben zugrunde, die seiner Angabe nach die minimal bzw. maximal möglichen Dosierungen darstellen:

Für Roxadustat nimmt der pU einen Verbrauch von 20 mg bis 400 mg pro Gabe an. Gemäß Fachinformation [3] darf die Höchstdosis bei nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten 3 mg/kg Körpergewicht oder 300 mg 3-mal pro Woche bzw. bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten 3 mg/kg Körpergewicht oder 400 mg 3-mal pro Woche nicht übersteigen, wobei jeweils der niedrigere Wert maßgebend ist. Unter Annahme des bundesweiten durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 77 kg [31] beträgt die Höchstdosis 231 mg (eigene Berechnung) 3-mal pro Woche.

Für Epoetin alfa setzt der pU einen Verbrauch von 1000 I.E. pro Gabe bis 80 000 I.E. pro Woche an. Die Untergrenze resultiert aus der – laut pU – in Deutschland kleinstverfügbaren im Vertrieb befindlichen Wirkstärke. Bei der Obergrenze handelt es sich dem pU zufolge um eine indikationsübergreifende maximal verträgliche Dosierung. Gemäß Fachinformation [15] liegt für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten bei Hämodialyse die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis in der Erhaltungsphase zwischen 75 I.E./kg Körpergewicht und 300 I.E./kg Körpergewicht bzw. bei Peritonealdialyse in der Erhaltungsphase zwischen 25 I.E./kg Körpergewicht und 50 I.E./kg Körpergewicht 2-mal pro Woche. Für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten sollte die maximale Dosis bei 3-mal wöchentlicher Gabe 150 I.E./kg Körpergewicht (entspricht bei einem Körpergewicht von 77 kg [31] einer Dosis von 11 550 I.E.; eigene Berechnung) nicht überschreiten. In der Fachinformation [15] wird die vom pU angesetzte wöchentliche Höchstdosis von 80 000 I.E. lediglich für Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-Myelodysplastischen Syndromen empfohlen. Werden stattdessen ausschließlich die in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen (siehe oben) für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angesetzt, ergibt sich für die Obergrenze ein geringerer Verbrauch als vom pU veranschlagt.

Für Darbepoetin alfa setzt der pU anhand der in Deutschland kleinstverfügbaren bzw. größtverfügbaren im Vertrieb befindlichen Wirkstärken eine Verbrauchsspanne von 10 µg bis 500 µg pro Gabe an. Der Fachinformation sind keine konkreten Empfehlungen für die Dosierung während der Erhaltungsphase zu entnehmen [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Roxadustat geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021, der erstmaligen Leistung, wieder. Für die Wirkstärke 20 mg ist der Lauer-Taxe ein höherer Herstellerrabatt zu entnehmen als vom pU angegeben (6,72 € statt 6,30 €).

Die Angaben des pU für Epoetin alfa und Darbepoetin alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder. Für beide Wirkstoffe setzt der pU keinen Herstellerrabatt an. Für Epoetin alfa ergeben sich bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben. Für Darbepoetin alfa ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar, da hierfür ein Solitärstatus besteht.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Roxadustat und ESA keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Für Epoetin alfa und Darbepoetin alfa können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel bei Darbepoetin alfa [14].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Roxadustat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 538,81 € bis 30 171,70 €. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind für das vom pU angenommene Behandlungsschema für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel und für die Obergrenze plausibel.

Für Epoetin alfa und Darbepoetin alfa beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Epoetin alfa stellen die Angaben des pU für den von ihm angenommenen Verbrauch eine Überschätzung dar, da sich bei Berechnung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringere Kosten ergeben. Für Darbepoetin alfa sind die angegebenen Arzneimittelkosten für das vom pU angenommene Behandlungsschema plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht nicht davon aus, dass die Kontraindikationen gegen Roxadustat in der klinischen Praxis eine Rolle bezüglich der Versorgungsanteile spielen werden. Ferner gibt der pU an, dass nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten ausschließlich und dialysepflichtige Patientinnen und Patienten überwiegend ambulant mit Roxadustat behandelt werden. Insgesamt sei eine Abschätzung zu den Marktanteilen von Roxadustat gegenüber bereits verfügbaren ESA und weiteren Zulassungen derzeit nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Roxadustat ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Roxadustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^c 	Ein ESA ^{b, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Mangelzuständen, die eine dahin gehend spezifische Anämie auslösen könnten (z. B. Eisen, wasserlösliche Vitamine), leitlinien- und zulassungskonform für beide Studienarme sichergestellt wird. c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen d. Andere Ursachen einer Anämie (insbesondere ein Eisenmangel) sind ausgeschlossen. e. Es handelt sich um die Behandlung einer symptomatischen Anämie. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Roxadustat	Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei CKD, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden ▪ die von einem ESA umgestellt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation^b 	151 245–195 472	Die Schätzung des pU ist aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Roxadustat	Erwachsene mit symptomatischer Anämie bei CKD, ■ die zuvor nicht mit einem ESA behandelt wurden ■ die von einem ESA umgestellt werden □ davon stabil mit einem ESA vorbehandelte Erwachsene nur mit vorliegender Umstellungsindikation ^c	538,81– 30 171,70	0	0	538,81– 30 171,70	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für das vom pU angenommene Behandlungsschema für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel und für die Obergrenze plausibel.
ESA						
Epoetin alfa ^b		229,06– 34 232,64	0	0	229,06– 34 232,64	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten stellen für den von ihm angenommenen Verbrauch eine Überschätzung dar, da sich bei Berechnung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringere Kosten ergeben. ^d
Darbepoetin alfa ^b		281,16– 59 349,68	0	0	281,16– 59 349,68	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das vom pU angenommene Behandlungsschema plausibel. ^d
a. Angaben des pU b. ausgewählte ESA des pU im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie c. nicht dialysepflichtige Erwachsene: patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung; dialysepflichtige Erwachsene: Umstellung nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grunds in Betracht zu ziehen d. Für Epoetin alfa und Darbepoetin alfa fallen geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. CKD: chronische Nierenerkrankung; ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Folgende Vorgaben aus der FI sind zu berücksichtigen:

Dosierung/Art der Anwendung

- Die Behandlung mit Roxadustat sollte durch einen in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn einer Therapie mit Evrenzo und bei Entscheidungen zur Dosiserhöhung abgeklärt werden.*
- Die Anämiesymptome und -folgeerkrankungen können je nach Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung durch die Krankheit variieren; hier ist eine ärztliche Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten notwendig. Zusätzlich zum Vorliegen von Anämiesymptomen, können für die Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten, Kriterien wie die Abfallrate der Konzentration des Hb, vorheriges Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko, eine Erythrozytentransfusion zu benötigen, relevant sein. Die angemessene Dosis von Roxadustat muss dreimal pro Woche oral eingenommen werden, nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen.*
- Die Dosis ist wie im Folgenden beschrieben individuell so einzustellen, dass Hb-Zielwerte von 10 bis 12 g/dl erreicht und beibehalten werden.*
- Die Roxadustat-Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden, wenn nach 24 Wo. kein klinisch bedeutsamer Anstieg des Hb-Werts erreicht wurde. Vor einer erneuten Anwendung von Evrenzo sollten alternative Ursachen für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gesucht und behandelt werden.*
- Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.*
- Zur Initiierung der Anämietherapie bei Patienten, die zuvor nicht mit ESA behandelt wurden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Roxadustat 70 mg dreimal pro Wo. bei Patienten, die unter 100 kg wiegen und 100 mg dreimal pro Wo. bei Patienten, die 100 kg wiegen und mehr.*
- Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu*

ziehen. Eine Umstellung von Patienten, die keine Dialyse erhalten und bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren. Die empfohlene Anfangsdosierung von Roxadustat basiert auf der durchschnittlich verordneten ESA-Dosis in den vier Wochen vor der Umstellung. Die erste Dosis Roxadustat sollte anstelle der nächsten geplanten Dosis des aktuell verabreichten ESA gegeben werden.

- Die individuelle Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 mg und 400 mg dreimal pro Wo. Die Hb-Werte sollten alle zwei Wo. überwacht werden, bis der gewünschte Hb-Wert von 10 bis 12 g/dl erreicht wurde und sich stabilisiert hat, und danach alle vier Wo. oder wie klinisch indiziert.*
- Die Roxadustat-Dosis kann ausgehend von der Anfangsdosis ab vier Wo. nach Behandlungsbeginn und nach jeweils vier weiteren Wo. schrittweise erhöht oder verringert werden. Für den Fall, dass der Anstieg des Hb-Werts mehr als 2 g/dl beträgt, sollte die Dosis allerdings sofort um einen Schritt verringert werden. Bei Anpassung der Roxadustat-Dosis sind die Dosisanpassungsschritte gemäß den Regeln für die Dosisanpassung unter Berücksichtigung des aktuellen Hb-Werts und dessen Veränderungsrate im Verlauf der zurückliegenden vier Wo. zu befolgen.*
- Die Schritte bei der Dosiserhöhung oder -verringern sollten gemäß der Abfolge der verfügbaren Dosen gewählt werden: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – (400 mg nur für CKD-Patienten, die Dialyse erhalten).*
- Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist und der Patient bereits die niedrigste Dosis (20 mg dreimal pro Wo.) erhält, sollten Sie nicht die 20-mg-Dosis durch Zerschneiden der Tablette verringern, sondern die Einnahmehäufigkeit auf zweimal pro Wo. senken. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann die Einnahmehäufigkeit weiter auf einmal pro Wo. gesenkt werden.*
- Nach Stabilisierung der Hb-Zielwerte zwischen 10 und 12 g/dl sollten die Hb-Werte weiterhin regelmäßig kontrolliert und die Regeln für die Dosisanpassung befolgt werden.*
- Bei Einleiten oder Absetzen einer begleitenden Behandlung mit starken Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8, oder Inhibitoren (z. B. Probenecid) von UGT1A9 gilt Folgendes: Die Hb-Werte sind routinemäßig zu überwachen und die Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden.*
- Bei Patienten, die keine Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg KG oder 300 mg dreimal pro Wo. nicht übersteigen – der niedrigere Wert ist maßgebend.*
- Bei Patienten, die Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg KG oder 400 mg dreimal pro Wo. nicht übersteigen – der niedrigere Wert ist maßgebend.*

- *Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und vor der nächsten planmäßigen Dosis noch mehr als ein Tag liegt, muss die ausgelassene Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenn nur ein Tag oder weniger bis zur nächsten planmäßigen Dosis verbleibt, muss die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis muss am nächsten planmäßigen Tag eingenommen werden. In jedem Fall sollte das reguläre Dosierschema danach wieder aufgenommen werden.*
- *Evrenzo Filmtabletten sind oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerkleinert werden, da unter diesen Bedingungen keine klinischen Daten vorliegen und um den lichtempfindlichen Tablettenkern vor lichtbedingter Zersetzung zu schützen.*
- *Die Tabletten sollten im Abstand von mindestens einer Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern (mit Ausnahme von Lanthan) oder anderen Arzneimitteln, die mehrwertige Kationen wie Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium enthalten, eingenommen werden.*

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen

- *Insgesamt wurden das kardiovaskuläre Risiko und das Mortalitätsrisiko unter einer Behandlung mit Roxadustat anhand von Analysen der direkt vergleichenden Daten beider Therapien als vergleichbar mit dem kardiovaskulären Risiko und Mortalitätsrisiko unter einer ESA-Therapie bewertet. Da dieses Risiko für Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, nicht mit ausreichender Sicherheit im Vergleich zu Placebo bewertet werden konnte, sollte die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln auf ähnlichen Überlegungen basieren, wie vor einer Behandlung mit einem ESA. Des Weiteren wurden mehrere beitragende Faktoren identifiziert, die dieses Risiko hervorrufen können, darunter fehlendes Ansprechen auf die Behandlung und die Umstellung von stabil mit ESA behandelten. Bei fehlendem Ansprechen sollte die Behandlung mit Roxadustat höchstens bis 24 Wo. nach Beginn der Behandlung fortgesetzt werden. Eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, ist nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen. Bei stabil mit ESA behandelten Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, konnte dieses Risiko nicht bewertet werden, da diese Patienten nicht untersucht wurden. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.*
- *Das berichtete Risiko für TVE ist sorgfältig gegen den möglichen Nutzen durch die Behandlung mit Roxadustat abzuwägen, besonders bei Patienten mit vorbestehenden TVE-Risikofaktoren wie Adipositas und TVE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie).*

- *Patienten mit Anzeichen und Symptomen von TVE sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung des jeweiligen Patienten basieren.*
- *Roxadustat sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte (Konvulsionen oder Anfälle), Epilepsie oder Krankheiten mit einer Prädisposition für Krampfanfälle, wie beispielsweise Infektionen des Zentralnervensystems, mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung des jeweiligen Patienten basieren.*
- *Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Harnwegsinfektionen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Infektion sollten sofort untersucht und gemäß Behandlungsstandard behandelt werden.*
- *Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Sepsis (z. B. generalisierte Infektion mit Hypotonie und Möglichkeit eines Organversagens) sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln.*
- *Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Roxadustat sollte nach den kausalen Ursachen gesucht werden. Ein eventueller Nährstoffmangel sollte korrigiert werden. Auch interkurrente Infektionen, okkulter Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, hämatologische Grunderkrankungen oder Knochenmarksfibrose können das erythropoetische Ansprechen beeinträchtigen. Im Rahmen der Untersuchung ist eine Bestimmung der Retikulozytenzahl zu erwägen. Wenn die typischen Ursachen fehlenden Ansprechens ausgeschlossen werden konnten und der Patient eine Retikulozytopenie hat, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks erwogen werden. Kann keine adressierbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden werden, sollte die Therapie mit Evrenzo nach 24 Wo. nicht weiter fortgesetzt werden.*
- *Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Roxadustat an Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B). Evrenzo wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C)*
- *Eine Behandlung mit Roxadustat sollte nicht bei Frauen begonnen werden, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind oder wenn eine Anämie bei CKD während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. In solchen Fällen ist gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen. Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Roxadustat eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung begonnen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Wo. nach der letzten Dosis von Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.*

- *Missbrauch kann zur übermäßigen Zunahme des Hämatokrits führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen im Herz-Kreislauf-System einhergehen.*
- *Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Evrenzo enthält Allurarot-Aluminium-Komplex, das allergische Reaktionen hervorrufen kann. Patienten mit Allergien gegen Erdnuss oder Soja sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.*

Wechselwirkungen

- *Roxadustat sollte im Abstand von mindestens einer Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, die mehrwertige Kationen enthalten, eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Lanthancarboxid, da dessen gleichzeitige Verabreichung mit Roxadustat zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Plasmaexposition gegenüber Roxadustat führte.*
- *Bei Einleitung oder Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Gemfibrozil, Probenecid oder anderen starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder anderen starken Inhibitoren von UGT1A9 sind die Hb-Werte zu überwachen. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Hb-Messung ist die Roxadustat-Dosis nach den Regeln der Dosisanpassung anzupassen.*
- *Roxadustat ist ein Inhibitor von BCRP und OATP1B1.*
- *Auch mit anderen Statinen sind Wechselwirkungen zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Roxadustat sind diese Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Statinspezifische Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer Dosisreduktion des Statins sind zu monitorieren. Bei der Entscheidung über die geeignete Statindosis für den einzelnen Patienten ist die Fachinformation des Statins zu beachten.*
- *Roxadustat kann die Plasmaexposition anderer Arzneimittel erhöhen, die Substrate von BCRP oder OATP1B1 sind. Der Patient ist auf mögliche Nebenwirkungen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel zu überwachen und die Dosis ist gegebenenfalls anzupassen.*
- *Die Kombination von Roxadustat und ESA wird nicht empfohlen, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht wurde.*

Schwangerschaft/Stillzeit

- *Es liegen keine Daten zur Anwendung von Roxadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Wo. nach der letzten Dosis von Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.*

- *Roxadustat ist während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert.*
- *Die Anwendung von Roxadustat während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.*
- *Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Evrenzo eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls auf alternative Behandlungen umgestellt werden.*
- *Evrenzo ist während der Stillzeit kontraindiziert.*

Verkehrstüchtigkeit/Bedienen von Maschinen

- *Roxadustat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Krampfanfälle während der Behandlung mit Evrenzo berichtet. Daher ist im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.*

Überdosierung

- *Einzelne supratherapeutische Dosen von Roxadustat 5 mg/kg (bis zu 510 mg) bei gesunden Probanden gingen mit einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz, einer erhöhten Häufigkeit leichter bis moderater Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Kopfschmerzerkrankungen, Sinustachykardie und – weniger häufig – Hypotonie einher; alle diese Befunde waren nicht schwerwiegend. Bei einer Überdosis Roxadustat kann es zu Erhöhungen der Hb-Werte oberhalb des erwünschten Bereichs (10 bis 12 g/dl) kommen, auf die mit Unterbrechung oder Verringerung der Roxadustat-Dosierung sowie mit sorgfältiger Überwachung und einer Behandlung gemäß der klinischen Indikation reagiert werden sollte. Roxadustat und seine Metaboliten werden durch Hämodialyse nicht wesentlich eliminiert.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Astellas. Evrenzo 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 17.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Barratt J, Andric B, Tataradze A et al. 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* 2021; 36(9): 1616-1628. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab191>.
5. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(9): 1717-1730. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab051>.
6. Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T et al. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD. *Kidney Int Rep* 2021; 6(7): 1810-1828. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.003>.
7. AstraZeneca. Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis [online]. 2019 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174731>.
8. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep* 2021; 6(7): 1829-1839. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.007>.
9. Astellas Pharma Europe. Roxadustat in the Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Stable Dialysis [online]. 2021 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278341>.
10. Chen N, Hao C, Liu BC et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1011-1022. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>.
11. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y et al. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(7): 1628-1639. <https://dx.doi.org/10.1681/asn.2019060623>.

12. Astellas Pharma. A Study to Investigate the Effect of ASP1517 After Intermittent Oral Dosing in Dialysis Chronic Kidney Disease Patients With Anemia Compared With Darbepoetin as a Reference Drug [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888445>.
13. Hou YP, Mao XY, Wang C et al. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. J Formos Med Assoc 2021. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2021.06.004>.
14. AMGEN. Aranesp 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. HEXAL. Epoetin alfa HEXAL [online]. 2019 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
17. European Medicines Agency. Evrenzo; Assesment Report [online]. 2021 [Zugriff: 13.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 2016; 113(6): 85-91. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0085>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2021. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Tabellen_aufbau&levelid=1625148623360.
20. Beck H, Titze SI, Hubner S et al. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. PLoS One 2015; 10(4): e0122552. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122552>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Jahresbericht 2019 des Datenanalysten zur Qualität in der Dialyse nach QSD-RL [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf.
22. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf.

23. Wong MMY, Tu C, Li Y et al. 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* 2019. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfz091>.
24. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1-138.
25. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22. 2019.
26. Trocchi P, Girndt M, Scheidt-Nave C et al. Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 341-341. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0749-5>.
27. Brandenburg V. Leitlinientherapie bei renaler Anämie. *Dialyse aktuell* 2017; 21(05): 242-246. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-111900>.
28. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Dialysestandard (Überarbeitete, aktualisierte Fassung vom 25.02.2020).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) - Vom 23. Juni 2011 [online]. [Zugriff: 14.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1746/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_ZD.pdf.
30. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2(4): 279-335.
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
roxadustat OR FG-4592 OR ASP-1517

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
roxadustat* OR FG-4592 OR FG4592 OR ASP-1517 OR ASP1517

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
roxadustat OR FG-4592 OR FG4592 OR FG 4592 OR ASP-1517 OR ASP1517 OR ASP 1517

Anhang B Ergänzende Darstellung von Informationen zu den vom pU im Dossier dargestellten Studien mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden

Tabelle 10: Übersicht über die vom pU im Dossier dargestellten RCTs mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden (mehreseitige Tabelle)

Studie	Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten	Vorgaben der Fachinformation von Roxadustat ^a				
		Initiale Dosis / Äquivalenzdosis Roxadustat		Symptomatische Anämie ^b	Patientinnen und Patienten mit ausreichenden Eisenspeichern ^c zu Studienbeginn n (%)	
		Gemäß FI	Abweichung von den Vorgaben der FI		Roxadustat-Arm	ESA-Arm
Studien mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt wurden						
1517-CL-0310 ^d (NCT02988973)	nein	○	KG-adaptiert anstelle einer Äquivalenzdosis	●	69 (52,7)	66 (50,4)
FGCL-4592-806 (NCT02652806)	ja	○	KG-adaptiert anstelle einer Äquivalenzdosis	●	143 (70,1)	67 (66,3)
ROCKIES ^e (NCT02174731)	ja	●	-	●	929 (88,4)	927 (87,9)
SIERRAS (NCT02273726)	ja	●	-	●	360 (97,3)	363 (97,8)
PYRENEES ^d (NCT02278341)	ja	(●)	Überdosierung für Patientinnen und Patienten mit geringer Dosis Darbepoetin (< 25 µg/Woche) bzw. Epoetin (< 5000 I.E./Woche)	●	355 (86,0)	366 (87,1)
1517-CL-0307 ^e (NCT02952092)	ja	(●)	Unterdosierung für Patientinnen und Patienten mit einer Epoetin-Dosis von ≥ 8000 I.E./Woche	●	44 (29,3)	48 (31,8)
1517-CL-0304 ^d (NCT01888445)	ja	○	ESA-Washout	●	70 (71,4)	22 (68,8)
ChiCTR2000035054 ^f	ja	○	ESA-Washout	●	k. A. maximal 66 (77)	k. A. maximal 33 (77)

Tabelle 10: Übersicht über die vom pU im Dossier dargestellten RCTs mit Patientinnen und Patienten, die von einem ESA umgestellt werden (mehreseitige Tabelle)

Studie	Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten	Vorgaben der Fachinformation von Roxadustat ^a				
		Initiale Dosis / Äquivalenzdosis Roxadustat		Symptomatische Anämie ^b	Patientinnen und Patienten mit ausreichenden Eisenspeichern ^c zu Studienbeginn n (%)	
		Gemäß FI	Abweichung von den Vorgaben der FI		Roxadustat-Arm	ESA-Arm
<p>● Kriterium erfüllt / (●) Kriterium teilweise erfüllt ○ Kriterium nicht erfüllt</p> <p>a. Weitere Vorgaben der Fachinformation, darunter zur Dosisanpassung und empfohlene Höchstdosis, wurden nicht überprüft. b. Bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass bei ESA-Therapiebeginn eine symptomatische Anämie vorlag. c. operationalisiert als Serumferritin $\geq 100 \mu\text{g/l}$ und Transferrinsättigung (TSAT) $\geq 20 \%$ d. pU war Sponsor der Studie e. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit oder ohne ESA-Vortherapie eingeschlossen. Da der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten jedoch laut Studienunterlagen mit einem ESA vorbehandelt war (Roxadustat-Arm 86,4 %, ESA-Arm 86,7 %), wird die Gesamtpopulation der Studie dem Pool derjenigen Studien zugeordnet, die eine Umstellungstherapie untersuchen. f. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit oder ohne ESA-Vortherapie eingeschlossen. Da der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten jedoch laut Modul 4 A mit einem ESA vorbehandelt war (Roxadustat-Arm 78,0 %, ESA-Arm 100 %), wird die Gesamtpopulation der Studie dem Pool derjenigen Studien zugeordnet, die eine Umstellungstherapie untersuchen.</p> <p>ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff; FI: Fachinformation; I. E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Kategorie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSAT: Transferrin Saturation</p>						

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?