



(21786) VAFSEO, Salmon Pharma GmbH

Neuaufnahme von VAFSEO (symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung bei Erwachsenen unter dauerhafter Dialysebehandlung) in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Dezember 2025

1 Zulassung Swissmedic

VAFSEO wurde von Swissmedic per 19. Juni 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„VAFSEO wird angewendet bei Erwachsenen unter dauerhafter Dialysebehandlung zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus¹

Vadadustat stabilisiert den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF) durch Inhibition von an der Degradation des Transkriptionsfaktors beteiligten Prolylhydroxylasen (PH1, PH2, PH3). Die darauffolgende intrazelluläre Akkumulation von HIF- α und seine nukleären Translokation bewirken letztlich eine Erhöhung der Transkription HIF-regulierter Gene. Unter anderem wird die endogene Erythropoetin (EPO)-Produktion angeregt und die Mobilisierung von Eisen sowie die Bildung von Erythrozyten erhöht, was zu einem allmählichen Anstieg des Hb-Werts führt.

Beschreibung der Krankheit CKD²

Die chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease; CKD) ist definiert als strukturelle Nierenveränderung oder eingeschränkter Nierenfunktion, die seit mindestens drei Monaten besteht und die Gesundheit des Patienten beeinträchtigt. Die CKD wird basierend auf der Ursache (Cause), der Kategorie der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (G1-G5) und der Kategorie der Albuminurie (A1-A3) klassifiziert, abgekürzt als CGA.

¹ Fachinformation VAFSEO

² KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Anämie

Eine Anämie ist eine häufige Komplikation, welche bei Patienten mit einer CKD vorkommt. Die Anämie ist grösstenteils auf eine verringerte Erythropoetinproduktion aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion zurückzuführen⁴.

Bei einer Anämie liegt eine verringerte Qualität oder Quantität der Erythrozyten vor, wodurch die Sauerstofftransportkapazität im Blut nicht ausreicht, um die physiologischen Anforderungen zu erfüllen. Viele Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem CKD-Stadium und der Prävalenz und Schwere der Anämie gezeigt⁵. Die renale Anämie ist mit kardiovaskulären Komorbiditäten, einer verminderten Lebensqualität und höheren Mortalität assoziiert und somit als schwerwiegende Komplikation der CKD einzustufen.⁶

Die Diagnose einer renalen Anämie erfolgt durch Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Unter anderem sind eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung auf Blutungszeichen oder andere Erkrankungen sowie die Bestimmung der Eisenparameter, Vitamin B12 und Folsäure im Blut erforderlich. In der Regel manifestiert sich eine renale Anämie typischerweise bei einer eGFR von ≤30 mL/min (Stadium 4).

Die klinische Anämiesymptomatik bei CKD unterscheidet sich nicht spezifisch von einer allgemeinen Anämiesymptomatik. Die Symptomatik tritt bei CKD deutlich verzögert auf, i. d. R. erst bei Hb-Werten <10 g/dl. Eine renale Anämie entwickelt sich langsam. Die allgemeine Anämiesymptomatik besteht aus Ermüdung, Schwäche, Lethargie, Schlafstörungen und einer allgemeinen Minderung der körperlichen Ausdauer⁷.

Zusätzliches Risiko einer Anämie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten/Patientinnen

Hämodialysepatienten sind wiederholten Blutverlusten ausgesetzt, da nach jeder Dialyse Blut im Dialysator und in den Blutleitungen verbleibt. Ebenso kommt es bei dieser Patientengruppe zu regelmässigen Blutentnahmen (u.a. Labortests, Hb-Wert-Überprüfung).

Zusätzliche Blutverluste bei CKD-Patienten/Patientinnen können auch durch chirurgische Eingriffe (wie das Anlegen eines Gefässzugangs) entstehen⁸.

³ KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

⁴ Sarnak et al, 2023, Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis, Nephrol Dial Transplant.

⁵ Prevalence of anemia and its predictors among patients with chronic kidney disease admitted to a teaching hospital in Ethiopia: A hospital-based cross-sectional study, 2023

⁶ DocCheck, renale Anämie (Zugriff am 22.05.2023)

⁷ Kuhlmann et al., Thieme Verlag, Nephrologie, 2015

⁸ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012

Standard of Care

Der derzeitige Therapiestandard bei Anämie infolge von chronischer Nierenerkrankung (CKD) ist die Verwendung von injizierbaren Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) allein oder in Kombination mit intravenöser oder oraler Eisensupplementierung.

Erythrozytentransfusionen werden in der Regel als Rettungstherapie und nicht als Erstlinientherapie eingesetzt.⁹

Die therapeutischen Ziele bei der Behandlung von renaler Anämie umfassen¹⁰:

- Verbesserung der Symptomatik der Anämie
- Reduzierung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos insbesondere bei schwerer Anämie (Hämoglobinkonzentration <9 g/dL)
- Vermeidung von Bluttransfusionen

Für Patienten mit Anämie und CKD (G5D), die eine Dialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) erhalten, wird der Einsatz eines ESA empfohlen, wenn der Hb-Wert ≤ 9.0 – 10.0 g/dl beträgt¹¹.

Dagegen stellt die vollständige Normalisierung des Hb-Wertes kein Therapieziel bei der Behandlung der renalen Anämie dar. So konnte gezeigt werden, dass ein höherer Hb-Zielwert für die Patienten mit kardiovaskulären Risiken wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Thrombosen einhergeht. Aufgrund dieser Sicherheitsrisiken muss der Hb-Wert sorgfältig überwacht werden¹².

Die Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit CKD basiert auf drei grundlegenden Stufen¹³: Die vierte Stufe gilt es, nach Möglichkeit zu vermeiden aufgrund potentieller Risiken (siehe unten weiter beschrieben).

1. Stufe: Präventive Massnahmen zur Verhinderung von latentem Eisen- oder Blutverlust
2. Stufe: Eisenersatztherapie (i.v oder oral)
3. Stufe: Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA)
4. Stufe: Erythrozyten-Bluttransfusion

Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) auf der SL (Stand November 2025)

Wirkstoff	Handelsname	Verabreichungsort	relevante Limitierung	Halbwertszeit gem. Fachinformation
Epoetin alpha	BINOCRIT, EPREX	s.c, i.v	Renale Anämie bei Niereninsuffizienz	i.v: 5h s.c: 19,4 ± 8,1h
Epoetin beta	RECORMON PS	s.c, i.v	Renale Anämie bei Niereninsuffizienz.	i.v: 4-12h s.c: 13-28h
Epoetin theta	EPOTHETA TEVA	s.c, i.v	Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten.	i.v: 4h s.c 28h
Darbepoetin	ARANESP	s.c, i.v	Renale Anämie bei Niereninsuffizienz.	i.v: 21h s.c: 72h
Methoxy-PEG-Epoetin beta	MIRCERA	s.c, i.v	Renale Anämie bei Niereninsuffizienz.	i.v: 134h s.c: 139h

Zum Vergleich

Wirkstoff	Handelsname	Verabreichungsort	relevante Limitierung	Halbwertszeit gem. Fachinformation
Vadadustat	VAFSEO	oral	-	oral: 9.2h

Epoetin imitiert die Wirkung des natürlichen Hormons Erythropoetin, indem es die Bildung von roten Blutkörperchen im Knochenmark stimuliert. Epoetin ist ein rekombinanter Wirkstoff. Das natürliche Erythropoetin wird in der Niere gebildet. Im Falle einer chronischen Nierenerkrankung sinkt die natürliche Erythropoetinproduktion und folglich werden weniger rote Blutkörperchen gebildet. Es kommt zu einer Anämie.

⁹ Parteiöffentlicher Evaluationsbericht von VAFSEO

¹⁰ Krüger T. Therapie der renalen Anämie - Dialyse aktuell 2019; 23: S4–S10

¹¹ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2025 (Draft)

¹² Besarab A, et al., 1998, The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin

¹³ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012

Risiken bei Verabreichung von ESA's^{14,15}

In mehreren Studien (z.B. TREAT, CHOIR, CREATE) war ein erhöhter Ziel-Hämatokrit bzw. Hämoglobinanstieg bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen mit einer höheren Rate an Todesfällen, Myokardinfarkten und Shuntthrombosen assoziiert. Dies wird unter anderem auf den Einsatz von zu hohen EPO-Dosen zurückgeführt. Seitdem werden ESAs restriktiver eingesetzt. Nach der KDIGO-Leitlinie über die Anämie von 2025 (Draft) sollten sie individuell verabreicht werden. Als Richtwert für den Beginn der Behandlung mit einem ESA, gilt eine Hb-Konzentration zwischen 9 und 10 g/dl bei Dialysepatienten.

Das Beibehalten eines Hb-Wertes von über 11,5 g/dl durch eine ESA-Therapie verbessert das Überleben von Menschen mit Anämie und CKD G5D (oder CKD ohne Dialyse) **nicht** und kann zu unerwünschten kardiovaskulären Auswirkungen wie Schlaganfällen führen. Der mögliche zusätzliche Nutzen für die Lebensqualität (QoL), wenn Hb-Werte über 11,5 g/dl angepeilt werden, ist unsicher und wurde in einigen Studien als nicht klinisch signifikant betrachtet. Diese Empfehlung versucht, die Vorteile der ESA-Behandlung zur Aufrechterhaltung eines höheren Hb-Ziels gegen die potenziellen Schäden abzuwägen.

ESA Hyporesponsivität¹⁶

Eine ESA-Hyporesponsivität bezieht sich auf die Situation, wenn Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) trotz höherer als üblicher Dosen von erythropoese-stimulierenden Agenten (ESAs) nicht das gewünschte Hämoglobin-Niveau erreichen oder höhere ESA-Dosen benötigen, um dieses Niveau aufrechtzuerhalten.

Risiken bei Erythrozyten-Bluttransfusionen¹⁷

Zu den Risiken im Zusammenhang mit Bluttransfusionen gehören Transfusionsfehler, Volumenüberladung, Hyperkaliämie, Zitrattoxizität (die zu metabolischer Alkalose und Hypokalzämie führt), Hypothermie, Koagulopathie, immunologisch vermittelte Transfusions Reaktionen, einschliesslich transfusionsbedingter akuter Lungenverletzungen (TRALI), und Eisenüberladung, die allesamt selten vorkommen. Die Übertragung von Infektionen ist zwar selten, aber ein großes Problem. Dieses Risiko variiert von Land zu Land.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reichte bei der Ersteinreichung (4. EAK 2024) drei Phase-III-Studien ein, welche das BAG bei der ersten Beurteilung des Dossiers berücksichtigte. Für das NUG wurde ein Poster eingereicht, welches Sicherheitsdaten von ≥ 2 Jahren darstellt (Vadadustat vs. Darbepoetin). Zudem wurden neue Langzeitwirksamkeitsdaten (Mittelwerte der Änderung des Hämoglobins (g/dL)) aus beiden INNO₂VATE Studien gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 116 statt bis Woche 52 dargestellt.

Studie 1

Eckardt K. U., et al. (2021b): Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. The New England Journal of Medicine, 384, S. 1601-1612.

(INNO₂VATE Studien)

Design

2 randomisierte, **offene**, aktiv-kontrollierte Phase III Studien und einem Test auf Nichtunterlegenheit (INNO₂VATE Studien).

Das Ziel war die Bewertung der **Sicherheit und Wirksamkeit** von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa (ARANESP) bei Patienten mit Anämie und inzidenter oder prävalenter dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung (DD CKD).

An den beiden Studien nahmen insgesamt 3923 Patienten teil.

369 Patienten in der Studie zur inzidenten DD-CKD und 3554 in der Studie zur prävalenten DD-CKD. Die Studie dauerte 52 Wochen.

¹⁴ DocCheck, Stichwort: renale Anämie, aufgerufen am 27.05.2024.

¹⁵ UpToDate (aufgerufen am 13.02.2025)

¹⁶ UpToDate (aufgerufen am 13.02.2025)

¹⁷ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2025 (Draft)

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 1,2 Jahre bei der inzidenten DD-CKD Studie und die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 1,7 Jahre bei der prävalenten DD-CKD Studie.

Inzidente DD-CKD Gruppe

Teilnahme von Patienten mit inzidenter dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung, die innerhalb von 16 Wochen nach Beginn ihrer Studienteilnahme eine Dialysebehandlung aufnahmen und nicht mit ESA vorbehandelt waren, ESA zuvor nur in begrenztem Masse angewendet hatten oder ESA zur Erhaltungstherapie anwendeten.

prävalente DD-CKD Gruppe

Teilnahme von Patienten, die seit mehr als 12 Wochen eine stabile Dialyse erhielten und von einer vorherigen ESA-Therapie auf Vadadustat umgestellt worden waren.

Die demographischen, klinischen und labortechnischen Merkmale der beiden Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen gut ausgewogen. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Mehr Patienten bekamen eine Hämodialyse (>90%) als eine Peritonealdialyse (<10%).

Characteristic	Incident DD-CKD Trial		Prevalent DD-CKD Trial	
	Vadadustat (N=181)	Darbepoetin Alfa (N=188)	Vadadustat (N=1777)	Darbepoetin Alfa (N=1777)
Age — yr	56.5±14.8	55.6±14.6	57.9±13.9	58.4±13.8
Male sex — no. (%)	107 (59.1)	113 (60.1)	990 (55.7)	1004 (56.5)
Racial or ethnic group — no. (%)†				
White	129 (71.3)	143 (76.1)	1135 (63.9)	1096 (61.7)
Black	38 (21.0)	35 (18.6)	432 (24.3)	444 (25.0)
Asian	12 (6.6)	8 (4.3)	76 (4.3)	99 (5.6)
American Indian	1 (0.6)	0	19 (1.1)	30 (1.7)
Native Hawaiian	0	0	13 (0.7)	6 (0.3)
Other group	0	1 (0.5)	42 (2.4)	45 (2.5)
Multiple groups	1 (0.6)	0	8 (0.5)	5 (0.3)
Not reported	0	1 (0.5)	52 (2.9)	52 (2.9)
Hispanic ethnic group — no. (%)‡				
Hispanic	71 (39.2)	66 (35.1)	682 (38.4)	674 (37.9)
Non-Hispanic	104 (57.5)	118 (62.8)	1043 (58.7)	1040 (58.5)
Not reported	5 (2.8)	3 (1.6)	36 (2.0)	47 (2.6)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.5)	16 (0.9)	16 (0.9)
Time since dialysis initiated — yr	0.14±0.09	0.15±0.28	4.00±4.02	3.94±4.01
Type of dialysis — no. (%)‡				
In-center hemodialysis	158 (87.3)	169 (90.9)	1652 (93.0)	1633 (91.9)
Peritoneal dialysis	22 (12.2)	16 (8.6)	137 (7.7)	143 (8.0)
Unknown or combination	3 (1.7)	1 (0.5)	17 (1.0)	18 (1.0)
Disease history — no. (%)				
Diabetes mellitus	105 (58.0)	96 (51.1)	971 (54.6)	998 (56.2)
Cardiovascular disease	69 (38.1)	73 (38.8)	868 (48.8)	932 (52.4)
Hemoglobin concentration — g/dl	9.4±1.1	9.2±1.1	10.6±0.9	10.2±0.8

Abbildung 1: Baseline Charakteristiken

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Mind. 18 Jahre alt
- Dialysepflichtige CKD
- Patienten, die **neu an die Dialyse** gingen (**inzidente DD-CKD Studie**)
- Patienten, die **schon länger** an die Dialyse gingen (**prävalente DD-CKD Studie**)
- Serumferritinkonzentration von mindestens 100 ng/mL,
- eine Transferrinsättigung (TSAT) von mindestens 20%,
- keine Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 8 Wochen
- eine Hämoglobinkonzentration zwischen 8 und 11 g/dL (inzidente DD-CKD-Studie) bzw. eine Hämoglobinkonzentration zwischen 8 und 11 g/dL (Patienten in den Vereinigten Staaten) oder zwischen 9 und 12 g/dL (Patienten in anderen Ländern) (prävalente DD-CKD-Studie).

Ausschlusskriterien

- Anämie, die vermutlich auf andere Ursachen als eine chronische Nierenerkrankung zurückzuführen war
- unkontrollierter Bluthochdruck
- kürzlich aufgetretenes kardiovaskuläres Ereignis

Intervention

Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Vadadustat (VAFSEO) oral oder Darbepoetin alfa (ARANESP) parenteral zu bekommen. Die Studie war nicht verblindet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- geografischer Region (Vereinigte Staaten vs. Europa vs. andere Regionen)
- New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz (Klasse 0 oder I vs. Klasse II oder III)
- Hämoglobinkonzentration bei Studieneintritt (inzidente DD-CKD-Studie, <9,5 vs. ≥9,5 g pro Deziliter; prävalente DD-CKD-Studie, <10 vs. ≥10 g pro Deziliter).

Beide Studien hatten vier definierte Studienzeiträume:

- einen Korrektur- oder Umstellungszeitraum (Wochen 0 bis 23)
- eine Erhaltungsphase (Wochen 24 bis 52) die die primäre (Woche 24 bis 36) und sekundäre (40. bis 52. Woche) Wirksamkeitsbewertung beinhaltet
- einen Langzeitbehandlungszeitraum (Wochen 53 bis zum Ende der Behandlung)
- 4-wöchiger Sicherheits- und Nachbeobachtungszeitraum.

Die Anfangsdosis von Vadadustat betrug 300 mg oral einmal täglich, wobei Dosen von 150, 450 und 600 mg zur Anpassung der Dosis auf maximal bis zu einer Höchstdosis von 600 mg täglich möglich waren. Darbepoetin alfa wurde subkutan oder intravenös verabreicht auf Basis der vorherigen Dosis oder, im Falle von Patienten, die vor der Randomisierung kein Darbepoetin alfa erhalten hatten, auf den Angaben in der Packungsbeilage. Die Dosen der Studienmedikamente wurden gemäss den protokollierten Algorithmen zur Dosisanpassung angepasst, um die angestrebten Hämoglobinkonzentrationen

(in den Vereinigten Staaten: 10 bis 11 g pro Deziliter; in anderen Ländern, 10 bis 12 g pro Deziliter) zu erreichen.

Eine Eisen-Supplementierung wurde empfohlen.

Die Gabe von Erythrozytentransfusionen erforderte nicht das Absetzen der Studienmedikation. Die Patienten setzten jedoch die Studienmedikation vorübergehend ab, während sie ESAs als Rettungstherapie erhielten.

Ab Woche 6 nach Studienstart konnten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen ESAs als Notfalltherapie erhalten, wenn sie Symptome der Anämie und einer Hämoglobinkonzentration von weniger als 9,5 g pro Deziliter aufwiesen. Die Anzahl der Patienten, welche eine ESA-Rettungstherapie erhielten, ist in Abbildung 1 gezeigt. Darüber hinaus wurde in der Darbepoetin alfa-Gruppe ein ESA nachträglich als ein ESA post hoc Notfallmedikation definiert, wenn die Dosis mindestens doppelt so hoch wie die vorherige Dosis von Darbepoetin alfa war.

	Incident DD-CKD Trial		Prevalent DD-CKD Trial	
	Vadadustat (N=181)	Darbepoetin alfa (N=188)	Vadadustat (N=1777)	Darbepoetin alfa (N=1777)
Study Period, n (%) of Patients with any ESA rescue medication ^a				
Weeks 2-8	n = 179 10 (5.6)	n = 186 13 (7.0)	n = 1768 169 (9.6)	n = 1769 246 (13.9)
Weeks 10-20	n = 169 25 (14.8)	n = 177 16 (9.0)	n = 1647 297 (18.0)	n = 1712 279 (16.3)
Weeks 24-36	n = 156 23 (14.7)	n = 169 19 (11.2)	n = 1473 253 (17.2)	n = 1612 301 (18.7)
Weeks 40-52	n = 125 19 (15.2)	n = 140 13 (9.3)	n = 1306 273 (20.9)	n = 1486 260 (17.5)

Abbildung 2: Anzahl Patienten, die eine ESA Rettungstherapie erhielten

Primärer Endpunkt

Der primärer **Sicherheitsendpunkt** war die Bewertung in einer Zeit-zu-Ereignis-Analyse das erste Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses Ereignis (MACE) - ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod aus beliebiger Ursache, einem nicht tödlichen Myokardinfarkt oder einem nicht tödlichen Schlaganfall - gepoolt über die zwei Studien.

Resultate

Vadadustat erreichte den zusammengesetzten primären Sicherheitsendpunkt, der für die globale Studienpopulation definiert war als Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von MACE {Nichtunterlegenheitsspielraum 1,3 [das HR (95 %-KI) betrug 0,96 (0,83; 1,11)]}.

Ein erstes MACE trat bei 355 der 1947 Patienten (**18.2%**) in der Vadadustat-Gruppe und bei 377 der 1955 Patienten (**19.3%**) in der Darbepoetin alfa-Gruppe auf. Siehe Tabelle 1 und Abbildung 3.

	Vadadustat N = 1'947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1'955 n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]
Alle schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalität beliebiger Ursache	253 (13,0)	253 (12,9)	
Nicht-letaler Myokardinfarkt	76 (3,9)	87 (4,5)	
Nicht-letaler Schlaganfall	26 (1,3)	37 (1,9)	

^aDie MACE-Analysen wurden an randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.

Tabelle 1: INNO2VATE Analyse des zusammengesetzten, 3 Punkte umfassenden MACE Endpunktes und der individuellen kardiovaskulären Endpunkte

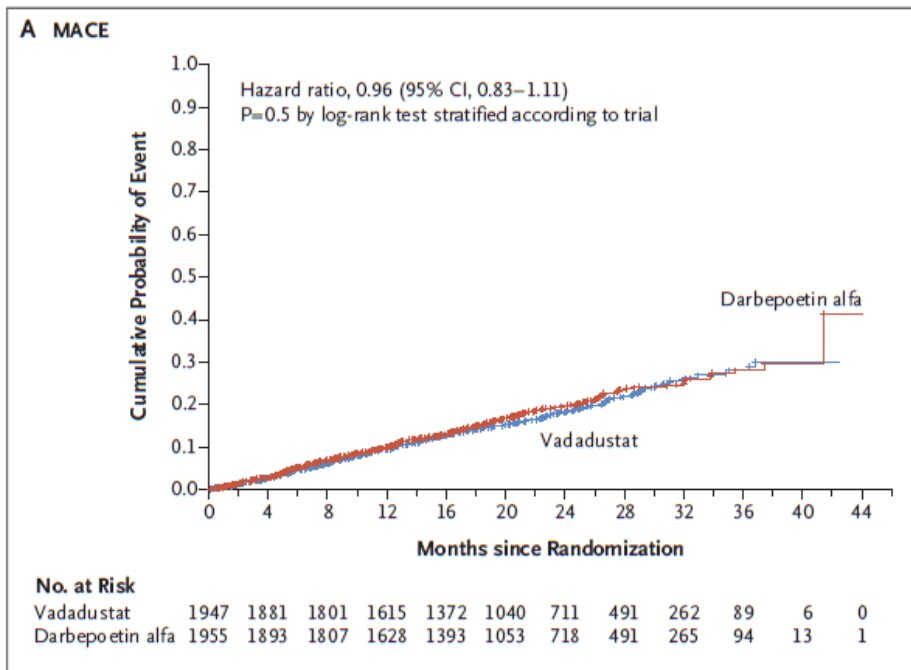


Abbildung 3: MACE in der gepoolten Sicherheits-Population der zwei Studien

Der primäre **Wirksamkeitsendpunkt** war die mittlere Veränderung des Hämoglobins zwischen **Woche 24 und 36** (Nichtunterlegenheitsgrenze, -0.75 g/dL).

Resultat

Die mittleren Unterschiede zwischen den Gruppen in der Änderung der Hämoglobinkonzentration betrugen **-0.31 g/dL** (95%-KI, -0.53 bis -0.10) in den **Wochen 24 bis 36** in der inzidenten DD-CKD Studie und **-0.17 g/dL** (95%-KI, -0.23 bis -0.10) in der prävalenten DD-CKD Studie.

Fazit

Bei beiden primären Endpunkten wurden die Nichtunterlegenheitsgrenzen erreicht. Die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa konnte belegt werden.

Sekundäre Endpunkte

Der sekundärer Sicherheitsendpunkt war das erste Auftreten eines **MACE plus** Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder eines thromboembolischen Ereignisses (=erweitertes MACE), welcher ebenfalls über die Studien hinweg gepoolt wurden.

Resultat

Ein erstes erweitertes MACE trat bei 420 von 1947 Patienten (**21.6%**) in der Vadadustat-Gruppe und bei 449 von 1955 Patienten (**23.0%**) in der Darbepoetin alfa-Gruppe auf (HR 0.96; 95%-KI, 0.84–1.10).

Der sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung des Hb vom Ausgangswert bis zu sekundären Auswertungsphase (Woche 40 bis 52) (Nichtunterlegenheitsgrenze, -0.75 g/dL)

Resultat

Die mittleren Unterschiede zwischen den Gruppen in der Änderung der Hämoglobinkonzentration waren **-0.07 g/dL** (95%-KI, -0.34 bis -0.19) in den Wochen 40 bis 52 in der inzidenten DD-CKD Studie und **-0.18 g/dL** (95%-KI, -0.25 bis -0.12) in der prävalenten DD-CKD Studie.

Weitere Resultate

Publiziertes Resultat Änderung der Hämoglobinkonzentration bis Woche 116 (≥ 2 Jahre)

Die Hämoglobin-Plots zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen, weder in der inzidenten DD-CKD, noch in der prävalenten DD-CKD.

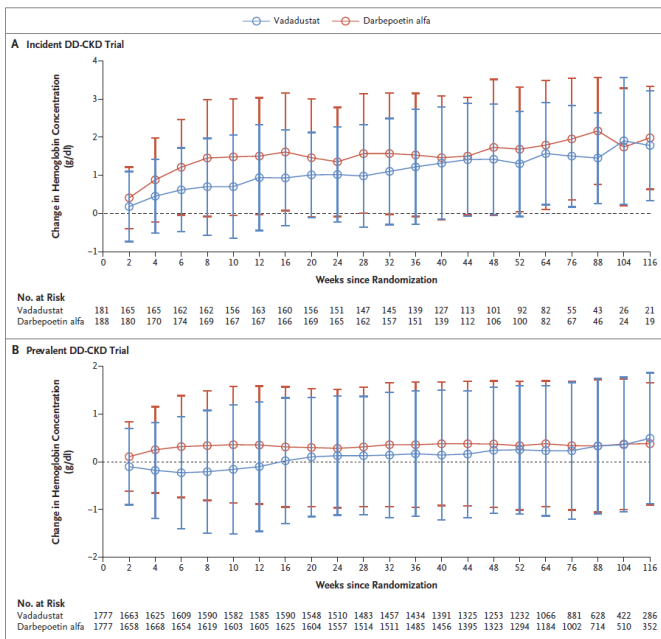


Abbildung 4: Mittlere Veränderung der Hämoglobinkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in den randomisierten Populationen der beiden Studien, Woche 0 bis Woche 116.

Bluttransfusionen bis Woche 52

Inzidente DD CKD Gruppe:

In den Wochen 24 – 36 erhielten 1.3% der Teilnehmer in der Vadadustat-Gruppe und 1.8% in der Darbepoetin alfa-Gruppe eine Bluttransfusion. In den Wochen 40 bis 52 lagen die Prozentsätze bei 2,4 % bzw. 0,7 %, zugunsten der Darbepoetin alfa-Gruppe.

Prävalente DD CKD Gruppe:

In den Wochen 24- 36 erhielten 2,0 % in der Vadadustat-Gruppe und 1,3 % in der Darbepoetin alfa-Gruppe eine Bluttransfusion. In den Wochen 40 bis 52 lagen die Prozentsätze bei 2,0 % bzw. 1,9 %.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle (Tabelle 2) aufgelistet. Die nominal häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in der Vadadustat-Gruppe waren: Hypertension, Durchfall und Pneumonie. Alle Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Weitere Anmerkungen:

- In der Vadadustat- Gruppe haben deutlich mehr Patienten die Therapie abgebrochen aufgrund von Nebenwirkungen.
- das Studiendesign war unverblindet
- In der inzidenten DD-CKD-Studie gab es 15 Todesfälle (8,4 % der Patienten) in der Vadadustat-Gruppe und 20 Todesfälle (10,8 %) in der Darbepoetin alfa-Gruppe.
- In der Studie zur prävalenten DD-CKD gab es 276 Todesfälle (15,6 %) in der Darbepoetin alfa Gruppe und 266 Todesfälle (15,0 %) in der Vadadustat Gruppe.

Event	Incident DD-CKD Trial		Prevalent DD-CKD Trial	
	Vadadustat (N=179)	Darbepoetin Alfa (N=186)	Vadadustat (N=1768)	Darbepoetin Alfa (N=1769)
	number of patients (percent)			
Any adverse event	150 (83.8)	159 (85.5)	1562 (88.3)	1580 (89.3)
Any drug-related adverse event	7 (3.9)	5 (2.7)	169 (9.6)	68 (3.8)
Any serious adverse event	89 (49.7)	105 (56.5)	973 (55.0)	1032 (58.3)
Any serious adverse event that resulted in death†	15 (8.4)	18 (9.7)	266 (15.0)	276 (15.6)
Any drug-related serious adverse event	1 (0.6)	4 (2.2)	29 (1.6)	27 (1.5)
Any adverse event that resulted in discontinuation of treatment	5 (2.8)	2 (1.1)	91 (5.1)	20 (1.1)
Any drug-related adverse event that resulted in discontinuation of treatment	2 (1.1)	0	42 (2.4)	5 (0.3)
Common adverse events‡:				
Hypertension	29 (16.2)	24 (12.9)	187 (10.6)	244 (13.8)
Diarrhea	18 (10.1)	18 (9.7)	230 (13.0)	178 (10.1)
Pneumonia	13 (7.3)	15 (8.1)	195 (11.0)	172 (9.7)
Hyperkalemia	8 (4.5)	10 (5.4)	160 (9.0)	191 (10.8)
Fluid overload	13 (7.3)	6 (3.2)	156 (8.8)	173 (9.8)
Fall	11 (6.1)	9 (4.8)	150 (8.5)	159 (9.0)
Headache	8 (4.5)	11 (5.9)	160 (9.0)	135 (7.6)
Hypotension	7 (3.9)	16 (8.6)	146 (8.3)	141 (8.0)
Nausea	14 (7.8)	13 (7.0)	149 (8.4)	134 (7.6)
Vomiting	13 (7.3)	10 (5.4)	120 (6.8)	124 (7.0)
Urinary tract infection	11 (6.1)	16 (8.6)	110 (6.2)	117 (6.6)
Dialysis-related complication	8 (4.5)	11 (5.9)	99 (5.6)	122 (6.9)
Cough	11 (6.1)	5 (2.7)	99 (5.6)	121 (6.8)
Arteriovenous fistula site complication	8 (4.5)	9 (4.8)	94 (5.3)	120 (6.8)
Dyspnea	13 (7.3)	10 (5.4)	92 (5.2)	119 (6.7)
Upper respiratory tract infection	5 (2.8)	9 (4.8)	99 (5.6)	112 (6.3)
Pain in extremity	8 (4.5)	6 (3.2)	91 (5.1)	117 (6.6)
Sepsis	6 (3.4)	9 (4.8)	89 (5.0)	101 (5.7)
Arteriovenous fistula thrombosis	6 (3.4)	10 (5.4)	106 (6.0)	78 (4.4)
Nasopharyngitis	10 (5.6)	8 (4.3)	92 (5.2)	84 (4.7)
Back pain	7 (3.9)	4 (2.2)	76 (4.3)	99 (5.6)
Hypoglycemia	5 (2.8)	9 (4.8)	92 (5.2)	78 (4.4)
Atrial fibrillation	5 (2.8)	6 (3.2)	69 (3.9)	95 (5.4)
Bronchitis	5 (2.8)	7 (3.8)	67 (3.8)	95 (5.4)
Procedural hypotension	11 (6.1)	12 (6.5)	69 (3.9)	74 (4.2)

* Shown are the numbers of adverse events and serious adverse events that occurred after the start of treatment in each trial. The safety populations included all patients who received at least one dose of the trial treatment.

† In the incident DD-CKD trial, there were 15 deaths (8.4% of the patients) in the vadadustat group and 20 deaths (10.8%) in the darbepoetin alfa group. In the prevalent DD-CKD trial, there were 276 deaths (15.6%) and 290 deaths (16.4%), respectively.

Tabelle 2: Aufgetretene Nebenwirkungen während der Studie

Stärken/Schwächen der Studie

Stärken

- Grosse Studiengrösse
- Einschluss von Patienten, die neu an der Dialyse waren und solche die schon länger an der Dialyse waren. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die eine Peritonealdialyse oder eine Hämodialyse erhielten.

Schwächen

- Die Studie war nicht verblindet. Es war offensichtlich, wer VAFSEO (oral) und wer ARANESP (s.c, i.v) verabreicht bekommen hat.
- Es wurde «nur» versus Darbepoetin alfa untersucht. Andere ESA's wurden bei dieser Studie nicht inkludiert.
- Obwohl das Follow-Up über 1.5 Jahre betrug, werden viele Patienten mit DD-CKD mit einer Anämie über viele Jahre hinweg, manche sogar über Jahrzehnte, behandelt. Langzeitdaten sind nötig.

Studie 2

Nangaku M., et al. (2021): Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. Nephrol Dial Transplant (2021) 36, 1731–1741.

Design

Multizentrische, 52-wöchige, randomisierte, **doppelblinde**, aktiv-kontrollierte Phase III Studie an 323 Erwachsenen.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat (VAFSEO) im Vergleich zu Darbepoetin alfa (ARANESP) bei anämischen japanischen **Hämodialysepatienten** zu untersuchen. **Die Nichtunterlegenheit** wurde untersucht.

Die Patienten, welche ESAs erhielten, wurden randomisiert um entweder auf Vadadustat oder auf Darbepoetin alfa für 52 Wochen zu **wechseln**.

Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zu 52 Wochen lang entweder Vadadustat-Tabletten plus Darbepoetin alfa-Placebo-Infusion oder Vadadustat-Placebo-Tabletten plus Darbepoetin alfa-Infusion.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Mindestens 20 Jahre alt
- Diagnose einer CKD mit Hämodialyse oder Hämofiltration dreimal pro Woche für ≥ 12 Wochen vor dem Screening.
- Erhalten der gleichen ESA-Therapie für ≥ 8 Wochen vor dem Screening
- Einen mittleren Hb-Wert von ≥ 9.5 bis ≤ 12.0 g/dL
- Einen Serumferritinspiegel von ≥ 100 ng/mL oder eine Transferrinsättigung (TSAT) von ≥ 20 %.

Ausschlusskriterien

- Patienten mit Anämie aufgrund einer anderen Ursache als CKD
- Patienten mit aktiven Blutungen oder Blutverlust 8 Wochen vor Beginn des Screeningzeitraums
- Patienten, die 8 Wochen vor Beginn des Screening-Zeitraums Erythrozytentransfusionen erhalten haben
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (definiert durch systolischen Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 110 mmHg) zu Beginn der Screening- und Behandlungszeiträume.

Baseline Charakteristika

- gut ausgewogen in beiden Gruppen
- mittlerer Hb-Wert war 10.7 g/dL
- mittlere Dialyse-Dauer war 7.6 Jahre

Intervention

Vadadustat-Gruppe (n=162)

Die Behandlung mit Vadadustat (oral) wurde mit 300 mg einmal täglich begonnen. Die Dosis konnte auf 150–600 mg angepasst werden.

Darbepoetin alfa-Gruppe (n=161)

Die Anfangsdosis und das Dosierungsintervall von Darbepoetin alfa wurden individuell entsprechend ihrer vorherigen ESA-Therapie festgelegt.

Patienten, die zuvor Darbepoetin alfa erhalten hatten, setzten ihre übliche Dosis und ihr übliches Dosierungsintervall fort, und diejenigen, die andere ESAs erhielten, erhielten Darbepoetin alfa einmal wöchentlich oder zweiwöchentlich in einer Dosis von 15–60 μg .

Die Dosis wurde so angepasst, um einen Hämoglobinwert (Hb) von 10,0-12,0 g/dL zu erreichen.

Primärer Endpunkt

Der primäre **Wirksamkeitsendpunkt** war die Bewertung des Least Squares Mean (LSM) der mittleren Hb-Werte in Woche 20 und in Woche 24.

Resultat

Vadadustat: **10.61** (10.45– 10.76) g/dL

Darbepoetin alfa: **10.65** (10.50–10.80) g/dL

Der Unterschied im LSM (95%-KI) zwischen den beiden Gruppen betrug **-0.05 g/dL** (-0.26–0.17), was bestätigt, dass Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa **nicht unterlegen ist**.

Treatment group	n	Average Hb, Weeks 20 and 24	
		LSM ^a	95% CI
Vadadustat	160	10.61	10.45 to 10.76
Darbepoetin alfa	160	10.65	10.50 to 10.80
Difference between vadadustat and darbepoetin alfa		-0.05	-0.26 to 0.17

^aThe MMRM model included treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as fixed effects; baseline values as covariate effects and subject as a random effect (covariance matrix unstructured).

Tabelle 3: Unterschied in den durchschnittlichen Hb-Werten in den Wochen 20 und 24 zwischen Vadadustat und Darbepoetin alfa

Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die Bewertung der mittleren Hb-Werte zu jedem Zeitpunkt während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums.

Resultat

Die mittleren Hb-Werte blieben in beiden Gruppen bis zu Woche 52 im Zielbereich.

Ein leicht abnehmender Trend der Hb-Werte wurde während der ersten Behandlungsphase in der Vadadustat-Gruppe beobachtet. Die Hb-Werte erreichten jedoch in Woche 16 wieder die Ausgangswerte. Siehe Abbildung 4.

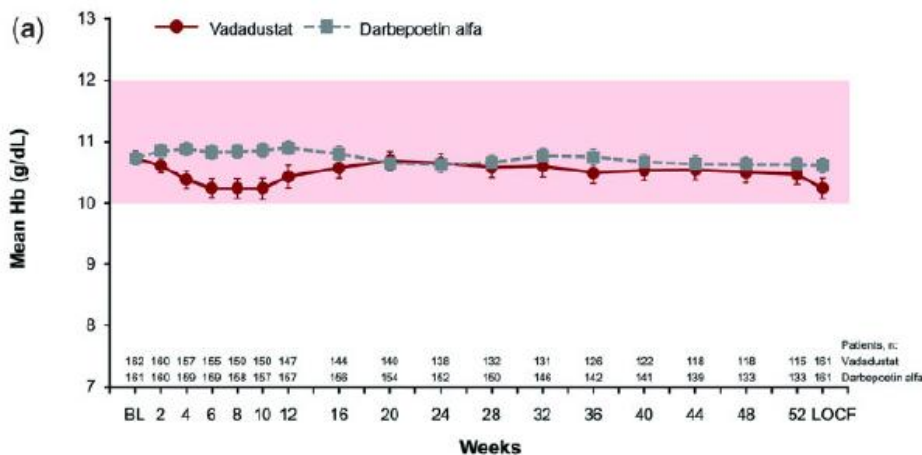


Abbildung 5: Mittlere Hb-Werte während der gesamten Studiendauer

Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit Hb-Werten innerhalb (10.0–12.0 g/dL) des angestrebten Zielbereichs.

Resultat

	Woche 24	Woche 52
Vadadustat Gruppe	75.4%	75.7%
Darbepoetin alfa	75.7%	86.5%

Der Anteil der Patienten mit Hb-Ausschlägen von ≥ 12 und ≥ 13 g/dL betrug 25.3% bzw. 3.7% in der Vadadustat-Gruppe und 29.8% bzw. 3.1% in der Darbepoetin alfa-Gruppe.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Insgesamt wurden drei Todesfälle während der Studie gemeldet. Zwei (Lungenentzündung, CKD-Komplikation) in der Vadadustatgruppe und einer (Ruptur eines peripheren Aneurysmas) in der Darbepoetin alfa Gruppe. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde jedoch als nicht plausibel eingeschätzt.

Die nominal häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Durchfall und Shuntstenose, sie traten in ähnlicher Häufigkeit in den zwei Behandlungsgruppen auf. Netzhautblutung, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Gastroenteritis, Konjunktivitis und Übelkeit traten in der Vadadustat Gruppe häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Dafür scheint Vadadustat weniger Erbrechen und Hautabschürfung (skin abrasion) auszulösen. Siehe Tabelle 4.

Table 3. Safety results, 52 weeks (safety analysis set)

Overview	Vadadustat (N= 162) n (%)	Darbepoetin alfa (N= 161) n (%)
Summary		
Subjects with at least one AE	154 (95.1)	158 (98.1)
ADR	18 (11.1)	6 (3.7)
Serious AEs	41 (25.3)	44 (27.3)
Serious ADR	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to AEs	16 (9.9)	14 (8.7)
Dose reduction or interruption of study drug due to AEs	13 (8.0)	4 (2.5)
AEs leading to rescue therapy	6 (3.7)	2 (1.2)
Deaths due to AEs	2 (1.2)	1 (0.6)
AEs reported in ≥5% of patients in either group		
Nasopharyngitis	74 (45.7)	73 (45.3)
Diarrhea	25 (15.4)	24 (14.9)
Shunt stenosis	23 (14.2)	26 (16.1)
Contusion	21 (13.0)	19 (11.8)
Retinal hemorrhage	16 (9.9)	10 (6.2)
Back pain	15 (9.3)	11 (6.8)
Headache	13 (8.0)	5 (3.1)
Pain in extremity	13 (8.0)	4 (2.5)
Pruritus	12 (7.4)	9 (5.6)
Gastroenteritis	12 (7.4)	1 (0.6)
Conjunctivitis	11 (6.8)	4 (2.5)
Vomiting	10 (6.2)	17 (10.6)
Arthralgia	10 (6.2)	11 (6.8)
Eczema	10 (6.2)	8 (5.0)
Wound	10 (6.2)	7 (4.3)
Nausea	10 (6.2)	2 (1.2)
Skin abrasion	9 (5.6)	15 (9.3)
Influenza	9 (5.6)	12 (7.5)
Myalgia	9 (5.6)	5 (3.1)
Decreased appetite	9 (5.6)	4 (2.5)
Constipation	7 (4.3)	12 (7.5)
Upper respiratory tract infection	7 (4.3)	8 (5.0)
Musculoskeletal pain	7 (4.3)	8 (5.0)
Seasonal allergy	4 (2.5)	12 (7.5)

Administration of ESAs, red blood cell transfusion or phlebotomy was permitted as rescue therapy at the investigators' discretion.

Tabelle 4: Sicherheitsresultate über 52 Wochen

Studie 3

Sarnak M. J., et al (2023): Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2023) 38, 2358–2367.

Design

Zwei globale, **offene**, sponsor-verblindete, parallel-armige, aktivkontrollierte Phase III Studien mit einem Test auf Nicht-Unterlegenheit.

Dies ist eine Post-hoc bzw. Subgruppen Analyse aus den INNO₂VATE Studien (Studie 1, siehe oben) mit Patienten, welche bei Studienstart Peritonealdialyse erhielten.

Bemerkung BAG

In der Studie 1 (INNO₂VATE) wurde nicht nach Peritonealdialyse stratifiziert.

Von den 3923 Patienten, die an den beiden INNO₂VATE-Studien 1:1 randomisiert wurden, erhielten 309 eine **Peritonealdialyse** (Vadadustat, n = 152; Darbepoetin alfa, n = 157) bei Studienbeginn.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Erwachsene (Alter ≥18 Jahre) mit DD- CKD mit Peritonealdialyse
- Anämie
- Serumferritin ≥100 ng/mL
- Transferritinsättigung (TSAT) ≥20 %
- Kein Erhalt einer Erythrozytentransfusion innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung

Ausschlusskriterien

- Anämie anderer Ursache als CKD
- unkontrollierter Bluthochdruck
- kürzlich aufgetretenes kardiovaskuläres Ereignis

Inzidente DD-CKD Gruppe

Teilnahme von Patienten mit inzidenter dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung, die innerhalb von 16 Wochen nach Beginn ihrer Studienteilnahme eine Dialysebehandlung aufnahmen und nicht mit ESA vorbehandelt waren, ESA zuvor nur in begrenztem Masse angewendet hatten oder ESA zur Erhaltungstherapie anwendeten.

prävalente DD-CKD Gruppe

Teilnahme von Patienten, die seit mehr als 12 Wochen eine stabile Dialyse erhielten und von einer vorherigen ESA-Therapie auf Vadadustat umgestellt worden waren.

Intervention

Siehe Studie 1

Primärer Endpunkt

Der vordefinierte primäre Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten größeren kardiovaskulären Ereignis (MACE; definiert definiert als Gesamtmortalität oder nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall).

Resultat

Ein erstes MACE trat bei 25 von 152 Patienten (**16.4%**) in der Vadadustat Gruppe auf.

Ein erstes MACE trat bei 27 von 157 Patienten (**17.2%**) in der Darbepoetin alfa Gruppe auf. Die Zeit bis zur ersten MACE war ähnlich in den beiden Behandlungsgruppen mit Vadadustat und Darbepoetin alfa (HR 1.10; 95% CI 0.62, 1.93). MACE-Ereignisraten pro 100 Personenjahre lagen bei 12,0 und 11,8 in der Vadadustat bzw. Darbepoetin alfa-Behandlungsgruppe. Siehe untenstehende Abbildung.

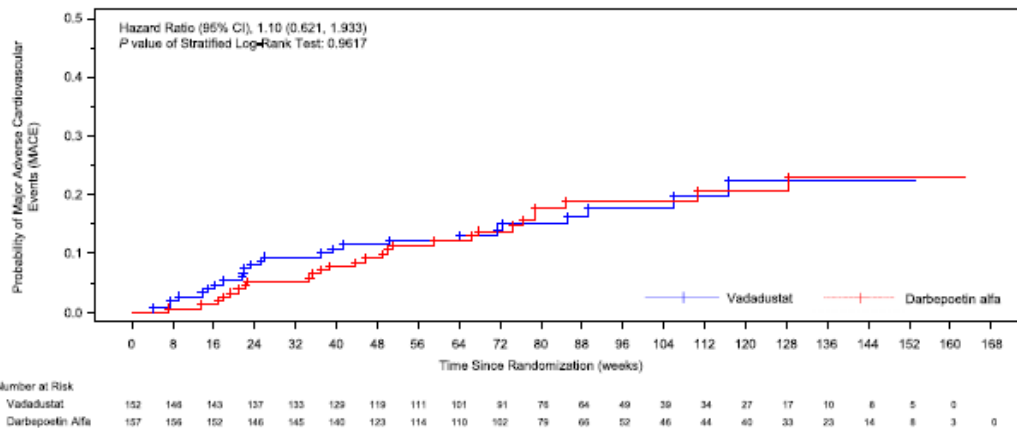


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis zum ersten MACE bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten

Der vordefinierte primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung des Hämoglobin vom Ausgangswert bis zum primären Auswertungszeitraum (**Wochen 24-36**).

Resultate

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde ein zweiseitiges 95% Konfidenzintervall mit einer unteren Grenze der Nichtunterlegenheit von $-0,75$ g/dL (für Vadadustat minus Darbepoetin alfa) berechnet, um den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu bewerten.

Bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhielten, war Vadadustat dem Darbepoetin alfa nicht unterlegen in Bezug auf die Korrektur und Aufrechterhaltung der Hämoglobinkonzentration. Das mittlere Hämoglobin stieg von $10,1$ (Vadadustat) und $10,0$ g/dL (Darbepoetin alfa) bei Studienbeginn auf $10,6$ (Vadadustat) und $10,5$ g/dL (Darbepoetin alfa) in Woche 52 an.

Die least squares (LS) mean (\pm SE) der Änderung der Hb-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert in den **Wochen 24 bis 36** betrug $0,47 \pm 0,16$ g/dL in der Vadadustat-Gruppe und $0,57 \pm 0,17$ g/dL in der Darbepoetin alfa-Gruppe. Der Unterschied in der mittleren Änderung der Hb-Konzentration betrug **$-0,10$ g/dL** (95%-KI, $-0,33$ – $0,12$).

Sekundärer Endpunkt

Der vordefinierte sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Änderung der Hb-Konzentration vom Ausgangswert bis zur sekundären Auswertungsphase (Woche 40–52)

Resultat

Die least squares (LS) mean (\pm SE) der Änderung der Hb-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert in den **Wochen 40–52** betrug $0,43 \pm 0,19$ g/dL in der Vadadustat-Gruppe und $0,62 \pm 0,19$ g/dL in der Darbepoetin alfa-Gruppe.

Der LS-Mittelwertunterschied in der Änderung der Hb-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert betrug **$-0,19$ g/dL** (95%-KI, $-0,43$ – $0,05$) während des sekundären Wirksamkeitszeitraums.

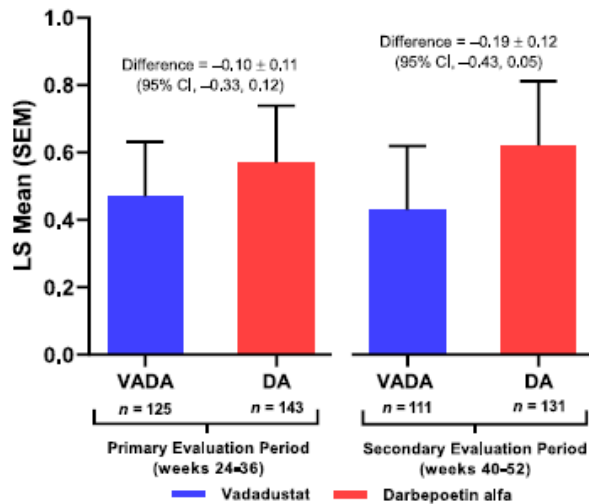


Abbildung 7: Mittlere Veränderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert während der Primären und sekundären Auswertungszeiträume bei Patienten, die Peritonealdialyse bei Studienbeginn in der INNO₂VATE-Studie erhielten

Der vordefinierte sekundäre Sicherheitsendpunkt war das erste Auftreten eines MACE **plus** Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder eines thromboembolischen Ereignisses (=erweitertes MACE), welcher ebenfalls über die Studien hinweg gepoolt wurden.

Resultat

Eine erweitertes MACE trat bei 27 von 152 Patienten (17,8%) in der Vadadustat-Gruppe und 31 von 157 Patienten (19,7%) in der Darbepoetin alfa-Gruppe auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses ähnlich war (HR 1,09; 95% CI 0,63, 1,86). Die erweiterten MACE-Ereignisraten pro 100 Personjahren lagen bei 14,0 und 14,9 in der Vadadustat- und Darbepoetin alfa-Behandlungsgruppe.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Wie in einer Peritonealdialyse-Population zu erwarten, war die Peritonitis das häufigste treatment-emergent adverse event (TEAE).

Das Auftreten von TEAEs insgesamt war in der Vadadustat-Gruppe (88 %) niedriger als in der Darbepoetin alfa-Gruppe (96 %) (Tabelle 4). Die vier häufigsten TEAEs in beiden Gruppen waren Peritonitis, Bluthochdruck, Nasopharyngitis und Lungenentzündung.

Sicherheit / Verträglichkeit der obengenannten Studien

Aus der Fachinformation:

«Die Angaben zu unerwünschten Wirkungen basieren auf gepoolten Daten aus vier aktiv kontrollierten Studien zu DD-CKD (2x INNO₂VATE Studien) und NDD-CKD (2x Pro₂TECT Studien) bei 3'686 mit Vadadustat und 3'687 mit Darbepoetin alfa behandelten Patienten, wobei 2'923 davon mindestens 6 Monate und 2'011 mehr als ein Jahr mit Vadadustat behandelt wurden. Die mit Vadadustat behandelte Population war 19 bis 104 Jahre alt, 51,2 % waren Männer, und der prozentuale Anteil kaukasischer, hispanischer, schwarzer (einschliesslich afroamerikanischer) und asiatischer Patienten lag bei 66 %, 35,6 %, 20,3 % bzw. 5,4 %.

Die häufigsten (bei ≥1/10 Patienten) unerwünschten Wirkungen bei mit Vadadustat behandelten DD- bzw. NDD-Patienten mit CKD waren **Hypertonie** (11,1 % / 16,0 %), **Diarrhö** (12,7 % / 13,9 %) und **thromboembolische Ereignisse** (13,7 % / 6,9 %).

Aufgrund des Studiendesigns (aktiver Komparator Darbepoetin) kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter VAFSEO andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten als unter Placebo. Dies betrifft vor allem die UAW, die bei ESA bekannt sind (wie z. B. Tumore). Die Interpretation einer vergleichbaren (oder nur geringfügig niedrigeren) Inzidenz dieser UAW bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden (vs. Behandlung mit Darbepoetin), muss mit Vorbehalt erfolgen.»

Aus nichtpublizierten Posterangaben¹⁸ der Zulassungsinhaberin zur Sicherheit über etwas mehr als 2 Jahre von Vadadustat (VAFSEO) vs. Darbepoetin alpha (ARANESP) bei Patienten, die in den INNO₂VATE Studien (Dialyse abhängige-CKD, DD-CKD) und in den PRO₂TECT-Studien (nichtdialyseabhängige CKD, NDD-CKD) teilgenommen haben:

Anzahl Studienteilnehmende: 2634

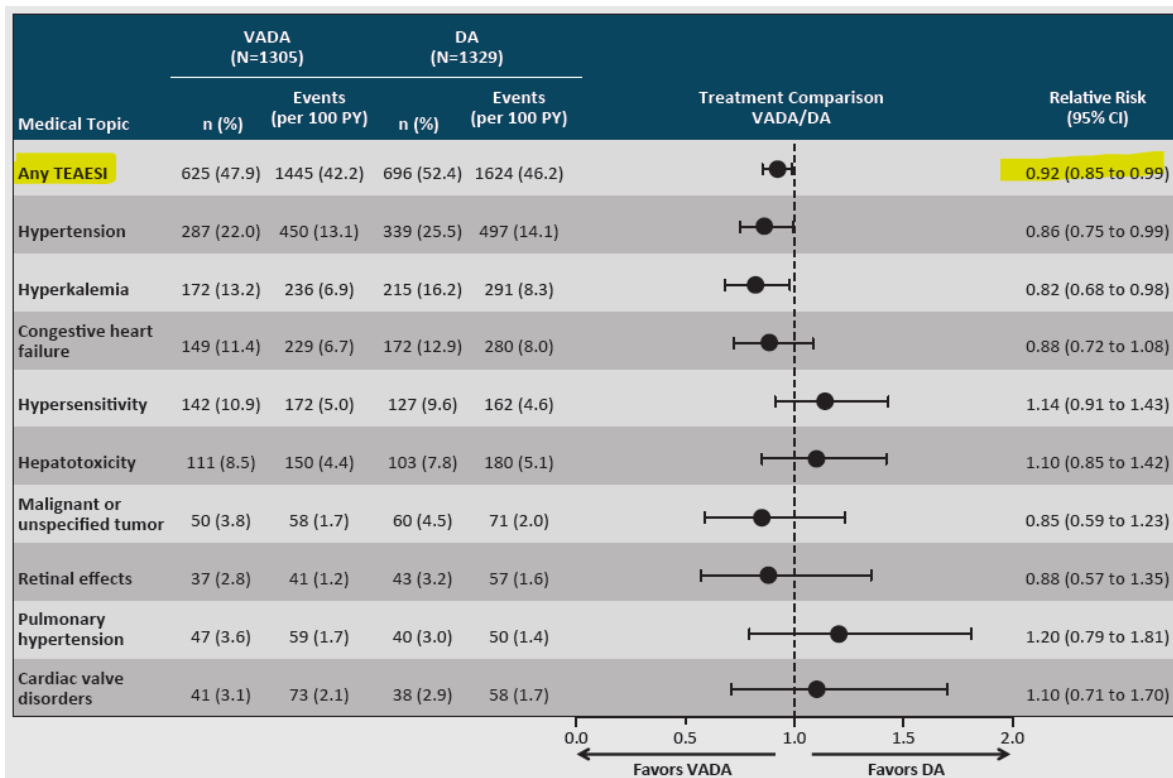
Mediane Expositionszeit Vadadustat (DD-CKD und NDD-CKD): 105.3 Wochen

Mediane Expositionszeit Darbepoetin (DD-CKD und NDD-CKD): 116.1 Wochen

Follow up Zeit Vadadustat (DD-CKD): 127.9 Wochen

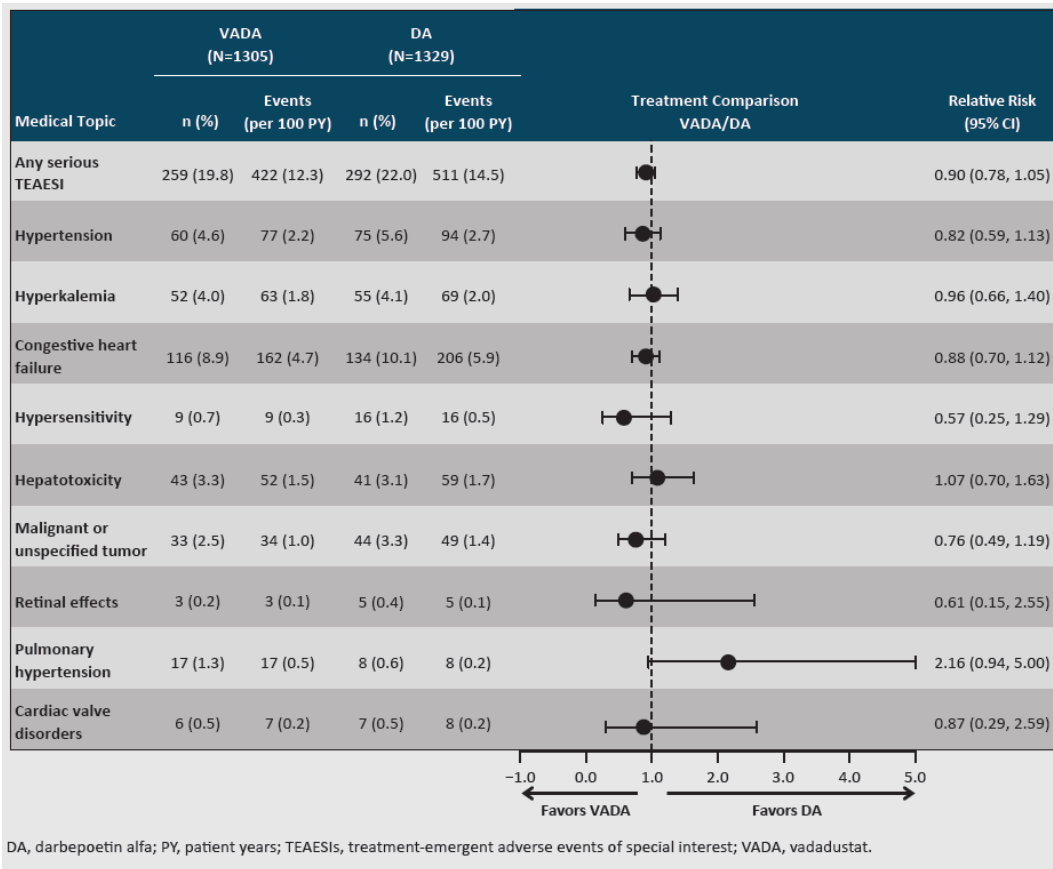
Follow up Zeit Darbepoetin (DD-CKD): 127.7 Wochen

Die Gesamthäufigkeit therapiebedingter unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (TEAE-SIs) laut der American Society of Nephrology (ASN)-Posterpräsentation zur Langzeitsicherheit von Vadadustat war mit einem relativen Risiko (RR) von 0.92 (95 % KI 0.85–0.99) geringer als im Kontrollarm. Dies traf ebenfalls auf die Einzelkomponenten Hypertension (RR 0.86, 95% KI 0.75-0.99) und Hyperkaliämie zu (RR 0.82, 95% KI 0.68-0.98). Die Häufigkeiten anderer TEAE-SIs war zwischen den Gruppen vergleichbar. Malignitäten wurden bei 3.8% (Vadadustat) vs. 4.5% (Darbepoetin), Netzhauteffekte bei 2.8% (Vadadustat) vs. 3.2% (Darbepoetin) und Hyperkaliämie bei 13.2% (Vadadustat) vs. 16.2% (Darbepoetin) gemeldet.



Schwerwiegende TEAE-SIs traten bei Vadadustat-Patienten numerisch seltener auf (19.8%; 12.3 Ereignisse/100 Patientenjahre) als bei Darbepoetin-Patienten (22.0%; 14.5 Ereignisse/100 Patientenjahre), wobei schwere Malignitäten bei 2.5% (Vadadustat) vs. 3.3% (Darbepoetin) beobachtet wurden.

¹⁸ Chertow et al., Long-term Safety of Vadadustat for treatment of Anemia related to chronic kidney disease in Phase 3 trials, American Society of Nephrology Kidney Week 2024, October 23-27, San Diego, CA



Zusammenfassend zeigte diese Analyse, dass Vadadustat und Darbepoetin alfa eine vergleichbare Datenlage bezüglich Sicherheit über etwas mehr als 2 Jahre zeigen.

Medizinische Leitlinien

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2025 (Draft)

Empfehlungen:

- Bei Menschen mit Anämie und CKD, bei denen korrigierbare Ursachen der Anämie behoben wurden, empfehlen wir die **Verwendung eines ESA** anstelle eines HIF-PHI als **Erstlinientherapie** zur Behandlung der Anämie (2D)
- Wo sollten HIF-PHI's vermieden werden?

Theoretical risk or experimental evidence of risk for disease development or progression	Concern for risk based on adverse event profiles in clinical trials	Insufficient data for risk assessment; dedicated studies needed
<ul style="list-style-type: none"> • Active cancer or with a history of cancer not in complete remission for at least 2–5 years (based on trial exclusion criteria)²²³ • Polycystic kidney disease²²⁴ • Proliferative retinal disease^{225, 226} • Pulmonary arterial hypertension²²⁷⁻²²⁹ • Pregnancy[†] 	<ul style="list-style-type: none"> • Prior cardiovascular events (i.e., stroke, myocardial infarction)²²³ • Prior thromboembolic events (i.e., deep venous thrombosis, pulmonary embolism)²²³ • Prior vascular access thrombosis²²³ • Hepatic impairment[†] • Seizures, exfoliative dermatitis, hypothyroidism, bacterial infections/sepsis (roxadustat)²³⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-kidney transplant anemia²²³ • Children²³¹

[†]HIF-PHIs are contraindicated in pregnancy, please refer to package inserts for individual compounds.

[†]Caution is advised in patients with hepatic impairment. HIF-PHIs are not recommended for patients with significant hepatic impairment. Please refer to package inserts of individual compounds for specific guidance.

- Bei Menschen mit Anämie und CKD (chronische Nierenerkrankung), einschliesslich solcher mit ESA-Hyporesponsivität, sollten ESAs und HIF-PHIs **nicht in Kombination** verwendet werden.
- Bei erwachsenen CKD 5D-Patienten (dialyseabhängige Stage 5 CKD) wird empfohlen, die ESA-Therapie so einzusetzen, dass ein Absinken der Hb-Konzentration unter 9,0 g/dl (90 g/l) vermieden wird, indem die ESA-Therapie begonnen wird, wenn das Hämoglobin zwischen 9,0-10,0 g/dl (90-100 g/l) liegt. (2B)
- Vergleichsstudien von HIF-PHIs vs. ESAs zeigen im Allgemeinen eine ähnliche Wirksamkeit bei Menschen mit CKD G5D (an Dialyse) und CKD ohne Dialyse. **Bei Menschen mit CKD G5D gibt es möglicherweise nur geringe oder keine Unterschiede in Bezug auf Sterblichkeit, MACE und andere wichtige klinische Ergebnisse zwischen HIF-PHI und ESA, aber es bleibt eine hohe Unsicherheit über die vergleichenden Nebenwirkungsprofile bestehen.**
- Einzelstudien und Meta-Analysen haben **keine Überlegenheit** von HIF-PHIs im Vergleich zu ESAs für irgendein klinisch wichtiges Ergebnis festgestellt, und die langfristigen Risiken und Vorteile von HIF-PHIs sind in der breiteren Population von Menschen, die ausserhalb klinischer Studien behandelt werden, unsicher. Insgesamt zeigen diese Studien nicht, dass HIF-PHIs sicherer sind als ESAs, und einige HIF-PHIs könnten im Vergleich zu ESAs mit mehr MACE und anderen unerwünschten Ereignissen verbunden sein, insbesondere bei Menschen mit CKD, die keine Dialyse erhalten. **Darüber hinaus sind die langfristigen Risiken und Vorteile von HIF-PHIs in jeder CKD-Population noch nicht bekannt.** Daprodustat und Vadadustat wurden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Anwendung bei CKD ohne Dialyse abgelehnt, während sie für CKD-G5D nach 3 oder 4 Monaten Dialyse mit einem Warnhinweis bezüglich des erhöhten Risikos von thrombotischen und anderen kardiovaskulären Ereignissen zugelassen wurden.
- Die allgemeine Sicherheit der Evidenz im Vergleich von ESAs vs. HIF-PHIs bei Menschen mit Anämie und CKD G5D ist sehr gering. **Die Sicherheit der Evidenz ist für die Lebensqualität niedrig.**
- **Menschen mit ESA-Hyporesponsivität und diejenigen, bei denen eine orale Behandlung gegenüber einer intravenösen oder subkutanen Verabreichung von ESA bevorzugt wird, können eine Behandlung mit HIF-PHI in Erwägung ziehen.**
- **Zusammenfassung: ESAs und HIF-PHIs sind beide wirksam zur Behandlung von Anämie bei Erwachsenen mit CKD G5D oder CKD ohne Dialyse. ESAs sind bei Kindern wirksam, während HIF-PHIs bei Kindern nicht untersucht wurden. Obwohl die Gesamtanalysen nahelegen, dass HIF-PHIs nicht schlechter als ESAs bei MACE und anderen kritischen Ergebnissen sind, deuten einige Studien darauf hin, dass zumindest einige HIF-PHIs mehr MACE und andere vaskuläre Ereignisse als ESAs haben könnten, insbesondere bei CKD ohne Dialyse. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeit-Vergleichsstudien, die die Risiken und Vorteile von HIF-PHIs im Vergleich zu ESAs aufzeigen, während ESAs seit Jahrzehnten verwendet werden und ihre Risiken und Vorteile gut verstanden sind. Ob HIF-PHIs in einigen klinischen Kontexten (z.B. ESA-Hyporesponsivität) eine höhere Wirksamkeit als ESAs haben oder den Eisenbedarf im Vergleich zu ESAs verringern können, wurde in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) nicht nachgewiesen. Falls HIF-PHIs eine vergleichbare Langzeitsicherheit wie ESA aufweisen, könnten direkte Medikamentenkosten und Patientenpräferenzen zu entscheidenden Faktoren dafür werden, welche Medikamentenklasse zur Anämiemanagement bei Menschen mit CKD verwendet wird. In Abwesenheit solcher Langzeit-Sicherheitsdaten werden ESAs für die meisten Patienten mit CKD (mit oder ohne KRT) bevorzugt gegenüber HIF-PHI.**

NICE, Technology appraisal guidance, TA1035, Vadadustat for treating symptomatic anaemia in adults having dialysis for chronic kidney disease, 23 January 2025

«Vadadustat is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating symptomatic anaemia caused by chronic kidney disease in adults having maintenance dialysis. Vadadustat is only recommended if the company provides it according to the [commercial arrangement](#).»

“Clinical trial evidence shows that Vadadustat increases haemoglobin levels, but not more than ESAs. But Vadadustat costs less than ESAs, on average. **So, it is recommended.**»

*“The company positioned Vadadustat as an alternative to ESAs, or as an option for anaemia that is resistant to ESAs. The clinical experts noted that most people having haemodialysis, whether in a clinic or at home, will have intravenous ESAs as part of their dialysis. So, an additional daily oral treatment may not be needed or desirable for people who already have a relatively high pill burden. They noted that the oral administration of Vadadustat could benefit people who are unable to take ESAs because of **needle phobia, or people who are having peritoneal dialysis who are unable to self-inject ESAs**. It was not possible to quantify how many people having peritoneal dialysis need help with ESA injections, but the clinical experts **noted it was likely to be a small proportion**. **Vadadustat could also be an option for people whose anaemia is ESA resistant.**”*

UK Kidney Association (UKKA), 2024¹⁹

*“Published trials confirm that the six **HIF-PHIs** with data are superior to placebo and non-inferior to ESAs in increasing and maintaining haemoglobin (Hb) concentration among people with NDD-CKD and DD-CKD. Large, randomized trials have demonstrated that Roxadustat), **Vadadustat** and Daprodustat **are superior to placebo and/or non-inferior to ESAs in correcting and/or maintaining Hb at target levels** in NDD-CKD and incident and prevalent people **with DD-CKD.**”*

“Patients intolerant to ESA: We suggest that treatment with HIF-PHI agents should be considered as an option, after iron repletion, to people who are intolerant to ESA therapy. (2C)”

*“We suggest that HIF-PHI may be considered in **people with hyporesponsiveness to ESA therapy** or underlying inflammation, but further high-quality randomised trials are needed to confirm its effectiveness. (2C)”*

Die European Renal Best Practice (ERBP) ²⁰ empfiehlt die Anwendung von HIF-PHIs in spezifischen klinischen Szenarien zur Behandlung von Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD):

- NDD-CKD or Peritonealdialysis (PD) patients
- Patient preference for oral treatment (accessibility, convenience, ease of administration, no storage requirements)
- Challenges to starting or receiving ESAs (needle-phobia, unable to self-administer ESAs)
- Challenges to administering iron therapy or when increased iron availability is desired
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

Hemodialysis (HD) patients:

- Patient preference for oral treatment
- Home HD
- Hypersensitivity or unavailability of IV iron
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

¹⁹ UKKA, Clinical Practice Guideline: Anaemia of Chronic Kidney Disease, September 2024

²⁰ Stoumpos et al., Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a clinical practice document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association, Nephrol Dial Transplant, 2024, 39, 1710–1730

	NDD-CKD	Haemodialysis	Peritoneal dialysis	Kidney transplant
Convenience of oral treatment	✓	✗	✓	✓
Needle-phobia or unable to self-administer ESA	✓	✗	✓	✓
ESA hyporesponsiveness or intolerance	✓	✓	✓	✓
Chronic inflammatory states	✓	✓	✓	✓
Hypersensitivity or unavailability of iron therapy	✓	✓	✓	✓
Exposure to lower circulating levels of erythropoietin	✓	✓	✓	✓
Clinical trial data on efficacy and safety	✓	✓	✓	✗

Abbildung 8: Potential advantages of HIF-PHI compared to ESA therapy in different CKD populations.

Für die Schweiz liegen aktuell keine allgemein anerkannten Leitlinien zur Behandlung der renalen Anämie vor. Es wird vorwiegend der KDIGO-Leitlinie gefolgt.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Sicherheit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit in der pivotalen Studie (INNO₂VATE) von VAF-SEO wurde VAFSEO gegen ARANESP (Darbepoetin alfa) getestet.

Der primäre **Sicherheitsendpunkt** war definiert als das Erreichen der Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von MACE.

Ergebnis: 0,96 (0,83; 1,11) (Nichtunterlegenheitsspielraum 1.3 (95 %-KI))

➔ VAFSEO war Darbepoetin alfa nicht unterlegen

G-BA, 29. August 2024

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

Zusammenfassung Wirksamkeit

Der primäre **Wirksamkeitsendpunkt** war definiert als das Erreichen der Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa hinsichtlich der mittleren Veränderung des Hämoglobins zwischen Woche 24 und 36.

(Nichtunterlegenheitsgrenze, -0.75 g/dL).

➔ VAFSEO war Darbepoetin alfa nicht unterlegen in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Hämoglobinkonzentration

Gemäss dem EPAR Public Assessment Report vom Februar 2023 wurden thromboembolische Ereignisse in der Vadadustat-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Darbepoetin alfa-Behandlungsgruppe in

der gepoolten DD-CKD-Population häufiger berichtet: 8,7 % (7,5/100 Patientenjahre) bzw. 7,6 % (7,7/100 Patientenjahre).

Bei dem FDA-Label von VAFSEO wird folgende Warnung ausgesprochen:

- Erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, venöse Thromboembolie und Thrombose eines Gefässzugangs.
- VAFSEO erhöht das Risiko für thrombotische Gefässereignisse, einschliesslich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE).
- Wird ein Hämoglobinwert von mehr als 11 g/dl angestrebt, so ist davon auszugehen, dass das Risiko von Todesfällen sowie arteriellen und venösen thrombotischen Ereignissen weiter steigt, wie dies auch bei Erythropoetin-stimulierenden Mitteln (ESA) der Fall ist, die ebenfalls den Erythropoetinspiegel erhöhen.
- In keiner Studie wurde ein Hämoglobin-Zielwert, eine Dosis von VAFSEO oder eine Dosierungsstrategie ermittelt, die diese Risiken nicht erhöht.
- Verwenden Sie die niedrigste Dosis von VAFSEO, die ausreicht, um Erythrozytentransfusionen zu verringern.

Ausserdem geht die FDA (label) darauf ein, dass es nicht erwiesen ist, dass VAFSEO die Lebensqualität, die Müdigkeit oder das Wohlbefinden der Patienten verbessert.

Lebensqualität

Angaben ZI

Die ZulassungsinhaberIn führt aus, dass eine Zunahme des Hb-Werts mit einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit korreliert, was wiederum zu einer besseren Lebensqualität beiträgt (Fishbane et al., 2018). Folglich ist aufgrund der Ergebnisse zu den Hb-Werten davon auszugehen, dass sich durch die Behandlung mit VAFSEO die Lebensqualität, die Müdigkeit oder das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten in gleicherweise verbessert wie unter einer ESA-Therapie.

Weiter geht die ZulassungsinhaberIn darauf ein, dass Unterschiede in der Lebensqualität **erst ab einer Hb-Differenz von mindestens 1.9 g/dl gezeigt werden konnten** (Besarab et al., 1998, Drüeke et al., 2006, Pfeffer et al., 2009). Betrug die Hb-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen zwischen 1.3 g/dl (Singh et al., 2006) und 1.5 g/dl (Drüeke et al., 2006), waren alle erfassten Endpunkte der Lebensqualität vergleichbar.

Gemäss ZulassungsinhaberIn scheint es auf Basis dieser Daten ausgeschlossen, dass im Rahmen von Nichtunterlegenheitsstudien gegen einen aktiven Komparator Unterschiede in der Lebensqualität resultieren. In den Vadadustat Zulassungsstudien INNO₂VATE betrug die Hb-Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen 0.07 bis 0.31 g/dl, sodass hier kein massgeblicher Einfluss auf die Lebensqualität erwartet werden kann.

GB-A Vadadustat, Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V A24-67

Spezifische UEs

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

Gemütszustand verändert

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Beurteilung der Wirksamkeit BAG

Die zwei pivotalen INNO₂VATE-Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von VAFSEO vs. ARANESP an insgesamt 3923 Erwachsenen, die eine Anämie haben und neu an die Dialyse kamen (inzidente DD-CKD) oder schon länger an der Dialyse waren (prävalente DD-CKD). Es wurden Patienten eingeschlossen, die eine Peritonealdialyse erhielten oder eine Hämodialyse. Die Ergebnisse zeigen, dass der primäre Sicherheitsendpunkt (Zeit bis zum Auftreten von MACE) und der primäre Wirksamkeitsendpunkt (mittlere Veränderung des Hämoglobins zwischen Woche 24 und 36) erreicht wurde, definiert als die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Darbepoetin alfa (ARANESP). Die Dauer der Kernstudien betrug 52 Wochen. Publierte Wirksamkeitsdaten liegen für 116 Wochen vor. Während den 116 Wochen gibt es keine signifikanten Unterschiede des Hb-Wertes zwischen den zwei Behandlungsarmen (VAFSEO vs. ARANESP).

Zwei weitere publizierte Studien untersuchten zusätzlich die Wirksamkeit und Sicherheit von VAFSEO vs. ARANESP bei erwachsenen Patienten, die eine Peritonealdialyse (n= 309) oder eine Hämodialyse (n= 323) erhielten. Weder bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhielten, noch bei Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, war Vadadustat Darbepoetin alfa unterlegen in Bezug auf die Korrektur und Aufrechterhaltung der Hämoglobinkonzentration.

Das BAG nimmt die Antwort der Zulassungsinhaberin betreffend Beurteilung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Hb-Änderungen zur Kenntnis. Das BAG anerkennt die Herausforderung, bei kleinen HB-Unterschieden einen Effekt auf die Lebensqualität messen zu können. Das BAG möchte anmerken, dass die Lebensqualität nicht nur anhand den Hb-Werten bewertet werden kann, sondern auch anhand aufgetretener Nebenwirkungen. Gemäss G-BA²¹ gibt es u.a. betreffend «Gemütszustand verändert» einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Vadadustat im Vergleich mit Darbepoetin alfa. gemäss einer Metaanalyse und thromboembolische Ereignisse wurden in der zusammengefassten DD-CKD-Population in der Vadadustat-Behandlungsgruppe häufiger berichtet als in der Darbepoetin-alfa-Behandlungsgruppe.

Nichtsdestotrotz sind für VAFSEO nur begrenzte Langzeitwirksamkeits- und Sicherheitsdaten und entsprechende Vergleichsstudien vorhanden, die die Risiken und Vorteile im Vergleich zu ESAs aufzeigen. ESAs werden dahingegen seit Jahrzehnten verwendet und ihre Risiken und Vorteile sind gut verstanden. Ob VAFSEO eine höhere Wirksamkeit als ESAs haben oder den Eisenbedarf im Vergleich zu ESAs verringern können, wurde in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) nicht nachgewiesen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung²²

Therapieeinleitung

Chronisch dialysepflichtige Patienten, welche bereits mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) vorbehandelt werden, sollen initial von ihrer vorherigen Behandlung mit einem ESA auf die Behandlung mit VAFSEO umgestellt werden. Die empfohlene Anfangsdosis von VAFSEO dabei beträgt **einheitlich 300 mg einmal täglich**, unabhängig von der vorab angewendeten ESA-Dosierung.

Für Patienten ohne vorherige ESA-Behandlung beträgt die Anfangsdosis ebenfalls 300 mg einmal täglich.

²¹ Vadadustat (symptomatische Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB, 29.08.2024, IQWiG-Berichte – Nr. 1847

²² Fachinformation Swissmedic von VAFSEO

Bei der Umstellung von einem ESA auf VAFSEO kann der Hämoglobin-(Hb)-Wert **initial absinken**, (insbesondere bei Patienten, welche zuvor mit hohen ESA-Dosierungen behandelt wurden), um anschliessend typischerweise bis zur Woche 16 – 20 allmählich auf sein Ausgangsniveau zurückzukehren.

Die Therapie mit VAFSEO ist abzubrechen, wenn innerhalb von 24 Wochen nach Beginn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Werte erzielt wird. Sie darf nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Gründe für fehlendes Ansprechen vollständig abgeklärt wurden, keine grundsätzliche Einschränkung für die Anwendung von VAFSEO darstellen und hinreichend behandelt wurden. Sonst hat dauerhaft eine alternative Behandlung zu erfolgen.

Bei initial unzureichendem Ansprechen (z.B. Abfall des Hb unter 9,0 g/dl) ist eine Rescue-Therapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder eine ESA-Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Es wird empfohlen die Behandlung mit VAFSEO bei Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, während dieser Zeit fortzusetzen. Bei Patienten, die eine vorübergehende Rescue-Therapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit VAFSEO unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, nachdem der Hb-Spiegel wieder auf Werte ≥ 10 g/dl angestiegen ist. Dabei sollte sich die Unterbrechung der VAFSEO-Behandlung auf die in der Tabelle unten angegebenen Zeiträume nach Gabe der letzten Dosis des jeweiligen ESA ausdehnen:

ESA	Zeitraum der Unterbrechung der VAFSEO Behandlung
Epoetin	2 Tage
Darbepoetin alfa	7 Tage
Methoxy-PEG-Epoetin beta	14 Tage

Tabelle 5: Unterbrechungszeitraum für Patienten, die ESA erhalten

Die Wiederaufnahme der VAFSEO Behandlung nach Rescue-Therapie sollte mit der ursprünglich verwendeten oder einer höheren Dosis erfolgen. Dabei und bei der weiteren Dosistitration sollen die nachfolgend beschriebenen Richtlinien beachtet werden.

Dosistitration basierend auf Hb-Monitoring

Um Hb-Werte ≥ 10 g/dl bis ≤ 12 g/dl zu erreichen und aufrechtzuerhalten, können Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten innerhalb des Bereichs von 150 mg bis 600 mg (maximal empfohlenen Tagesdosis) gemäss dem in Tabelle 6 dargestellten Algorithmus vorgenommen werden. Nach Beginn der Behandlung mit VAFSEO und jeder Dosisanpassung soll dazu der Hb-Wert bis zum Erreichen eines stabilen Niveaus alle zwei Wochen kontrolliert werden, anschliessend mindestens einmal monatlich. Dosiserhöhungen dürfen maximal einmal alle 4 Wochen erfolgen, Dosisreduktionen können auch in kürzeren Zeitabständen erfolgen.

Änderung des Hb-Werts	Unter 10 g/dl	10 bis 12 g/dl	Über 12 g/dl, aber unter 13 g/dl	13 g/dl oder darüber
Kein Anstieg des Hb-Spiegels um mehr als 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen oder mehr als 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen	Erhöhung um 150 mg, falls Dosis in den letzten 4 Wochen nicht erhöht wurde	Dosis beibehalten	Reduktion um 150 mg	Behandlung mit Vafseo unterbrechen, bis zum Abfall der Hb-Spiegel auf Werte ≤ 12 g/dl. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis (gegenüber der Dosis vor Behandlungsunterbrechung). Betrag die Dosis vor Unterbrechung 150 mg, soll die Behandlung mit der Dosis von 150 mg wiederaufgenommen werden.
Anstieg des Hb-Spiegels um mehr als 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen oder mehr als 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen	Reduktion um 150 mg oder Dosis beibehalten	Reduktion um 150 mg oder Dosis beibehalten	Reduktion um 150 mg	

*Im Fall eines einzelnen Hb-Werts ist möglicherweise keine Dosisreduktion erforderlich.

Tabelle 6: Titration der VAFSEO Dosis

Untersuchung der Eisenspeicher und Ernährungsfaktoren

Bei allen Patienten sollte vor und während der Behandlung der Eisenstatus untersucht werden. Liegt das Ferritin im Serum unter 100 $\mu\text{g/l}$ oder die Transferrinsättigung im Serum unter 20 %, ist eine Eisensubstitution durchzuführen.

Andere Ursachen von Anämie

Vor Einleitung der Behandlung mit VAFSEO ist abzuklären, ob andere Ursachen für eine Anämie vorliegen (z. B. Vitaminmangel, andere Stoffwechselstörungen oder chronisch-entzündliche Erkrankungen, Blutung usw.).

Art der Anwendung

Die Filmtablette wird zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen und soll unzerkaut im Ganzen geschluckt werden. VAFSEO kann zu einer beliebigen Zeit vor, während oder nach der Dialyse eingenommen werden.

VAFSEO sollte mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenpräparaten, Produkten mit Eisen als Hauptbestandteil oder eisenhaltigen Phosphatbindern angewendet werden.

Beantragte Packungen

VAFSEO Tabl., 150 mg, 28 Stk.
VAFSEO Tabl., 150 mg, 98 Stk.
VAFSEO Tabl., 300 mg, 28 Stk.
VAFSEO Tabl., 300 mg, 98 Stk.

Packung für Initialtherapie

Die empfohlene Anfangsdosis von VAFSEO beträgt 300 mg einmal täglich (unabhängig ob ein ESA schon gegeben wurde oder nicht). Eine Packung mit 300 mg und 28 Stk. steht zur Verfügung. Nach Beginn der Behandlung mit VAFSEO und jeder Dosisanpassung soll der Hb-Wert bis zum Erreichen eines stabilen Niveaus alle zwei Wochen kontrolliert werden, anschliessend mindestens einmal monatlich.

Da bei Behandlungsbeginn mit VAFSEO gelegentlich eine Dosistitration in 150 mg Schritten notwendig ist, um einen stabilen Hb-Wert zu erzielen, kann es notwendig sein, zusätzlich zu der Packung mit 300 mg eine Packung mit 150 mg anzubrechen.

Packung für Dauertherapie

Geht man davon aus, dass die Patienten und Patientinnen langfristig täglich 300 mg einnehmen, so steht ihnen eine Packung mit 300 mg und 98 Stk. zur Verfügung.

Applikation im Vergleich zur Standardtherapie

VAFSEO wird 1x täglich oral eingenommen (Tablette).

Die ESAs werden 1x wöchentlich bis alle 2 Wochen parenteral verabreicht (i.v. oder s.c.).

Verwurf im Vergleich zur Standardtherapie

ESAs sind sterile, jedoch nicht konservierte Arzneimittel, welche parenteral verabreicht werden (i.v. oder s.c.). Alle ESAs werden im Kühlschrank zwischen 2 – 8°C gelagert. Die Dosierung der ESAs ist körperrgewichtabhängig und die Applikation erfolgt wöchentlich oder alle 2 Wochen.

Da die Dosierung abhängig vom Körpergewicht ist, kann es folglich zu einem kleineren oder grösseren Verwurf kommen. Jegliches in der Spritze verbleibendes Arzneimittel muss verworfen werden.

Das Risiko eines Verwurfes bei VAFSEO wird geringer eingestuft als bei den ESAs.

Zusammenfassung Zweckmässigkeit BAG

Die zur Verfügung stehenden Packungen sind für die empfohlenen Dosierungen geeignet.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA, EPAR Public Assessment Report, Benefit-risk assessment and discussion Februar, 2023

*«Noninferiority of vadadustat in comparison to darbepoetin alfa is demonstrated in DD-CKD (dialysis-dependent) patients according to defined NI margin (-0.75 g/dL) on primary and secondary efficacy endpoints. Primary and key secondary endpoints are considered as clinically relevant with suitable time window for testing and appropriate for studying change of Hb in these populations. Despite concluded as non-inferior according to the NI margin, the primary endpoint analyses for the DD-CKD population provided a point estimate and the 95% CI margins which are below 0. For study CI-0016 (incident dialysis patients), the 95% CI margin also crosses the initially agreed NI margin of 0.5 g/dL and secondary analysis of Hb within normal range yields an odds ratio that reinforces the impression of ambiguous non-inferiority: OR = 0.6 (CI: 0.40, 0.96). However, trial CI-0017 included 90.6% of the totality of subjects dependent on hemodialysis or peritoneal dialysis (3554 / [3554 + 369]). Therefore, this trial provides efficacy data on the totality of subjects on renal replacement therapy and treated with different types of ESAs and with variable doses of ESA. **Thromboembolic events were reported more frequently in the vadadustat treatment group compared to the darbepoetin alfa treatment group in the pooled DD-CKD population: 8.7% (7.5/100 patient-years) and 7.6% (7.7/100 patient-years) of subjects, respectively, although the IR were comparable. Information on thromboembolic events is included in sections 4.4 and 4.8 in the SmPC. Vadadustat was shown to be non-inferior to darbepoetin alfa for the primary safety endpoint time to first MACE in the DD patients. Additional on-treatment analyses were requested and did overall support the primary analyses and the conclusion for the DD-CKD population, that non-inferiority for time to first MACE was shown. Gastrointestinal disorders were the predominant reason for discontinuation of the study in the vadadustat treatment group and therefore an important safety concern. Hepatotoxicity is identified as an important potential risk.***

The benefit-risk balance is positive for the DD-CKD population.»

FDA, Label

“VAFSEO is indicated for the treatment of anemia due to chronic kidney disease (CKD) in adults who have been receiving dialysis for at least three months.”

Limitations of Use

- *VAFSEO has not been shown to improve quality of life, fatigue, or patient well-being.*
- *VAFSEO is not indicated for use: As a substitute for red blood cell transfusions in patients who require immediate correction of anemia. In patients with anemia due to CKD **not on dialysis.***

WARNING

- *INCREASED RISK OF DEATH, MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE, VENOUS THROMBOEMBOLISM, and THROMBOSIS OF VASCULAR ACCESS.*
- *VAFSEO increases the risk of thrombotic vascular events, including major adverse cardiovascular events (MACE).*
- *Targeting a hemoglobin level greater than 11 g/dL is expected to further increase the risk of death and arterial and venous thrombotic events, as occurs with erythropoietin stimulating agents (ESAs), which also increase erythropoietin levels.*
- *No trial has identified a hemoglobin target level, dose of VAFSEO, or dosing strategy that does not increase these risks.*
- *Use the lowest dose of VAFSEO sufficient to reduce the need for red blood cell transfusions.*

FDA, RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S), März 2024

“Further, the convenience of an oral agent is diminished since DD-CKD patients can still get their ESAs with dialysis.

At this time, the review team has not identified a sub population where the benefits may outweigh the risk and a risk management strategy that would ensure the benefits of vadadustat outweigh the risks of MACE in the NDD-CKD population and TE (thromboembolic) risks in the DD-CKD population.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG-Nutzenbewertung vom 29. August 2024

Das IQWiG wurde damit beauftragt, den Zusatznutzens von Vadadustat im Vergleich mit der zweckmässigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, zu bewerten. Als zweckmässige Vergleichstherapie wurden Erythropoetin-stimulierende Agenzien (ESA) (d.h. Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta) festgelegt. Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Nutzenbewertung von Vadadustat wurden die beiden INNO2VATE-Studien herangezogen. In der Gesamtschau zeigten sich weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (auf Ebene System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)). Mit Vadadustat traten diese Ereignisse bei 53 von 100 Personen auf. Mit Darbepoetin alfa war das bei 57 von 100 Personen der Fall. Die signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat betrafen schwere Herzerkrankungen, gut- und bösartige Tumore und schwere Harnwegsinfektionen. Keine Unterschiede zeigten sich bei den Todesfällen durch Herz-Kreislauf-Ereignisse wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen. Zudem konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich nicht tödlicher Herzinfarkte oder Schlaganfällen, Krankenhauseinweisungen wegen Herzschwäche, Thrombosen, Lungenembolien und Leberschädigung festgestellt werden (IQWiG, 2024a).

G-BA Beschluss vom 22. November 2024

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels VAFSEO mit dem Wirkstoff Vadadustat. Vadadustat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten. Als zweckmässige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden INNO2VATE-Studien vor, in denen Vadadustat mit Darbepoetin alfa verglichen wurde. Beim Endpunkt **«Gesamtmortalität»** zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien **kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen**. In der Endpunktkategorie **«Morbidität»** zeigen die Ergebnisse dieser Auswertungen **keinen statistisch signifikanten bzw. relevanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen** (RR 0.98 [0.96; 1.01], p-Wert: 0.190). In der Kategorie **«Nebenwirkungen»** zeigen sich in der Metaanalyse für den Endpunkt SUE sowie im Detail bei mehreren spezifischen UE **statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vadadustat**. **In der Gesamtschau wird daher ein vergleichbarer Nutzen von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt (G-BA 2024).**

G-BA, Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB, 29.08.2024

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

NICE Bewertung vom 12. Dezember 2024

NICE kam in seiner Beurteilung zum Schluss, dass es bei der oralen Behandlung mit Vadadustat einige potenzielle Vorteile (bspw. Umweltvorteile aufgrund Kühlkettenunabhängigkeit und weniger Bedarf an spezieller Entsorgung von Nadeln, geringerer Schulungsaufwand) gibt [...]

Therapeutic Goods Administration (TGA), Australian Public Assessment Report for VAFSEO, Dezember 2024

“Based on a review of quality, safety, and efficacy, the TGA decided to register VAFSEO (vadadustat) as 150 mg, 300 mg and 450 mg film-coated tablets in blister packs, indicated for: VAFSEO is indicated for the treatment of anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults on chronic maintenance dialysis”

HAS-keine Angaben

EUNETHA-keine Angaben

SMC-keine Angaben

NCPE-keine Angaben

TLV-keine Angaben

CADTH-keine Angaben

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Anämie, eine häufige Komplikation der chronischen Nierenerkrankung (CKD), wird mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einem Anstieg der Erythrozytentransfusionen und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht. ESAs gehören zur Standardbehandlung von Anämie bei Patienten mit CKD. Der Einsatz von ESAs zur Erreichung von Hämoglobinkonzentrationen im normalen oder annähernd normalen Bereich bei Patienten mit CKD erhöht nachweislich das Risiko von Schlaganfällen, Thrombosen in den Gefässzugängen und Todesfällen; diese Erkenntnisse haben zu Empfehlungen geführt, bei der Verwendung von ESAs vorsichtig zu sein und die Anämie **nur teilweise zu korrigieren**.²³

Missbrauchgefahr

Vadadustat ist in der diesjährigen Dopingliste²⁴ aufgeführt. Bei Vadadustat besteht eine Missbrauchgefahr. Ein Missbrauch kann zu einem übermässigen Hb-Anstieg und lebensbedrohlichen Komplikationen im Herz-Kreislauf-System führen.

Beurteilung Zweckmässigkeit BAG

Für VAFSEO liegen im Vergleich zur letzten Einreichung (4. EAK 2024) neu Beurteilungen durch ausländische Institute vor und Vadadustat bzw. HIF-PHIs werden in den aktuellen Leitlinien erwähnt.

VAFSEO stellt bei erwachsenen Patienten mit dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung mit seinem neuartigen Wirkmechanismus und der alternativen Galenik eine Therapiealternative zu den ESAs dar, wenn die Patienten auf ESAs nicht genügend ansprechen (sog. ESA-Hyporesponder) resp. gegen ESAs resistent sind. Offen steht, ob VAFSEO anstelle eines ESAs gegeben werden sollte, wenn bei einer ESA-Behandlung unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die eine Fortsetzung der Therapie unmöglich machen. Für das BAG stellt VAFSEO ganz klar eine Zweitlinientherapie dar.

²³ Eckardt et al., 2021, Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis

²⁴ Swiss Sport Integrity, Dopingliste 2025

Die Galenik (oralfest) von VAFSEO stellt eine Alternative zu den intravenös/subkutan zu verabreichenden ESAs dar, welche durchaus eine praktische und umwelttechnische Relevanz hat. Der Vorteil von VAFSEO als orale Therapie gilt vor allem bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten, da die Peritonealdialyse zuhause vom Patienten selbst durchgeführt werden kann, wobei die Hämodialyse i.d.R. ambulant in einem Dialysezentrum stattfindet. Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, haben bereits einen venösen Zugang, wo die ESAs direkt verabreicht werden können. In der Limitierung soll der Platz der Therapie von VAFSEO definiert werden

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) aufgrund fehlenden Therapiealternativen in der zweiten Therapielinie,
- mit einer Überprüfung der Wirtschaftlichkeit 18 Monate nach Aufnahme,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. November 2025, Preisen aus 5 Referenzländern (AT, DE, DK, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP und Fr. 0.1263/DKK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Tabl., 150 mg, 28 Stk.	Fr. 161.08
Tabl., 150 mg, 98 Stk.	Fr. 568.14
Tabl., 300 mg, 28 Stk.	Fr. 322.17
Tabl., 300 mg, 98 Stk.	Fr. 1'147.70

- bezüglich der FAP der anderen Packungen und Dosisstärken wird gemäss Ziffer C.4.2.4. des Handbuchs betreffend die Spezialitätenliste vom 01. Januar 2025 eine maximal lineare Preisstruktur berücksichtigt, wobei von der kleinsten Packung mit der kleinsten Dosisstärke ausgegangen wird,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabl., 150 mg, 28 Stk.	Fr. 161.08	Fr. 191.60
Tabl., 150 mg, 98 Stk.	Fr. 563.78	Fr. 629.55
Tabl., 300 mg, 28 Stk.	Fr. 322.16	Fr. 366.80
Tabl., 300 mg, 98 Stk.	Fr. 1'127.56	Fr. 1'242.70

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 30. November 2028
„VAFSEO wird angewendet bei Erwachsenen unter dauerhafter Dialysebehandlung zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung bei:
 - einem unzureichenden Ansprechen einer ESA-Therapie (sog. ESA Hyporesponder oder bei ESA-Resistenz). Für die Bestätigung eines Hyporesponders muss entweder eine Dokumentation vorliegen, dass er/sie trotz hoher ESA-Dosen nicht die gewünschte Hämoglobin-Konzentration erreicht bzw. diese nicht aufrechterhalten kann oder es muss eine Dokumentation vorliegen, dass er/sie zunehmend höhere ESA-Dosierungen benötigt, um den Ziel-Hb-Wert zu erreichen.
 - ODER
 - einer dokumentierten Unverträglichkeit einer ESA-Therapie, die die Weiterbehandlung mit einem ESA unmöglich macht.

Die Behandlung mit VAFSEO bedarf einer Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Erstverordnung bis zum Erreichen eines stabilen Ziel-Hb-Werts muss von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nephrologie unter engmaschiger Kontrolle durchgeführt werden.

Die Therapie mit VAFSEO ist abzubrechen, wenn innerhalb von 24 Wochen nach Beginn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Werte erzielt wird.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung für den 5. EAK-Termin 2028 ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VAFSEO ab dem 01. Dezember 2028 ein. Ohne Einreichung des Gesuches um Neuaufnahme wird VAFSEO nach Ablauf der Befristung nicht mehr in der SL aufgeführt werden. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, ist Folgendes einzureichen:
 - Langzeitdaten zur Wirksamkeit von VAFSEO über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren.
 - Langzeitdaten zur Sicherheit von VAFSEO über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren.
 - 18 Monate nach befristeter Aufnahme von VAFSEO in die SL (01. Juli 2027 resp. 01. Juni 2027 mit einem Rechtsmittelverzicht) wird die Wirtschaftlichkeit von VAFSEO überprüft. Dem BAG sind hierzu 16 Monate nach befristeter Aufnahme per 01. Mai 2027 resp. per 01. April 2027 (mit einem Rechtsmittelverzicht) unaufgefordert für jede Packung die Formulare Anhang 4 (APV-Formular) inklusive den entsprechenden Länderbestätigungen, einen aktuellen TQV und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Ist kein TQV durchführbar, wird die Wirtschaftlichkeit analog der vorliegenden Aufnahmeverfügung ermittelt. Liegen die wirtschaftlichen Preise 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter den aktuellen wirtschaftlichen Preisen gemäss vorliegender Verfügung, so sind die wirtschaftlichen Preise auf die neu ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken.

Bei einer **verzögerten** Umsetzung der neu ermittelten wirtschaftlichen Preise erstattet die Salmon Pharma GmbH die in diesem Zeitraum erzielten Mehreinnahmen bis zum Zeitpunkt der rechtskräftigen Umsetzung der neuen Verfügung vollständig an die Gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG zurück. Die Rückzahlung an die Gemeinsame Einrichtung KVG hat spätestens 5 Monate nach dem Zeitpunkt der rechtskräftigen Umsetzung der Verfügung zu erfolgen.

Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird VAFSEO per 01. Juni 2027 resp. 01. Mai 2026 (mit einem Rechtsmittelverzicht) aus der SL gestrichen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2028.