Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre)

Vom 6. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sparsentan wie folgt ergänzt:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Sparsentan

Beschluss vom: 6. Februar 2025
In Kraft getreten am: 6. Februar 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2024):

Filspari wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A - Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 0,75 g/g).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Sparsentan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit primärer Immunglobulin A - Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 0,75 g/g)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sparsentan:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit primärer Immunglobulin A - Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 0,75 g/g)

[1]Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. November 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 10. Januar 2025, sofern nicht anders indiziert.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil bei Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PROTECT

- doppelblinde RCT der Phase III
- Vergleich von **Sparsentan vs. Irbesartan**
- Studiendauer: 114 Wochen (110 Wochen Behandlungsphase + anschließend 4 Wochen vorherige Standardbehandlung)

Mortalität[a]

Endpunkt	Sparsentan		Irbesartan		Sparsentan vs. Irbesartan
	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
	202	0 (0,0)	202	1 (0,5)	k. A.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Morbidität[a]

Endpunkt	Sparsentan		Irbesartan		Sparsentan vs. Irbesartan
	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)[c]					
	202	9 (4,5)	202	11 (5,4)	0,82[d] [0,35; 1,93] 0,82
Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5					
	202	47 (23,3)	202	65 (32,2)	0,64[e] [0,41; 0,99] 0,03[e]
Gesamthospitalisierung (ergänzend)					
	202	39 (19,3)	202	37 (18,3)	1,05[d] [0,70; 1,58] 0,90
Endpunkt	**Sparsentan**		**Irbesartan**		**Sparsentan vs. Irbesartan**
	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[f] [95 %-KI] p-Wert[f]
Zeit bis zum Erreichen einer ESRD (ergänzend)					
	202	n.a. 9 (4,5)	202	n.a. 11 (5,4)	0,75 [0,31; 1,80] 0,51
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 (ergänzend)					
	202	n.a. 47 (23,3)	202	n.a. 65 (32,2)	0,67 [0,46; 0,97] 0,03

Endpunkt	Sparsentan			Irbesartan			Sparsentan vs. Irbesartan
			Veränderung zu Woche x			Veränderung zu Woche x	LS mean difference[g] [95 %-KI] p-Wert[h]
	N[b]	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	N[b]	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	

Gemeinsamer Bundesausschuss

Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio[i] zu Woche 110 (primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)							
Baseline[j]							
	202	1,4 (0,9)	-	202	1,4 (0,9)	-	-
Woche 110							
	156	-10,2 (149,6)	-42,83 [-49,75; -34,97]	133	13,3 (79,9)	-4,36 [-15,84;8,70]	0,60 [0,50; 0,72] < 0,0001
Endpunkt	**Sparsentan**			**Irbesartan**			**Sparsentan vs. Irbesartan**
			Annualisierte Slope[g]			Annualisierte Slope[g]	Slope Difference[g] [95 %-KI] p-Wert[h]
	N[b]	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	N[b]	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	
Veränderung der eGFR (Slope)[k] bis zu Woche 110 (ergänzend)							
Baseline[j]							
	202	56,8 (24,3)	-	202	57,1 (23,6)	-	-
Annualisierte Änderungsrate zu Woche 110							
	159	-2,3 (4,80)	-2,9 [-3,58; -2,24]	138	-4,2 (5,00)	-3,9 [-4,59; -3,13]	1,0 [-0,03; 1,94] 0,0582

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Daten sind nicht bewertbar.

Nebenwirkungen[a]

Endpunkt	**Sparsentan**		**Irbesartan**		**Sparsentan vs. Irbesartan**
	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	202	187 (92,6)	202	177 (87,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	202	75 (37,1)	202	71 (35,1)	1,06 [0,82; 1,37] 0,76

Gemeinsamer Bundesausschuss

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)[l]	202	24 (11,9)	202	29 (14,4)	0,83 [0,50; 1,37] 0,56
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	202	21 (10,4)	202	18 (8,9)	1,17 [0,64; 2,12] 0,74
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Hypotonie-assoziierte UE (unabhängig vom Schweregrad)	202	58 (28,7)	202	25 (12,4)	2,32 [1,52; 3,55] < 0,001

a. Todesfälle und Sicherheitsendpunkte wurden zu Woche 114 ausgewertet (Studienphase), Wirksamkeitsendpunkte wurden zu Woche 110 ausgewertet (Behandlungsphase). Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.
b. Full Analysis Set
c. Bei dem Endpunkt „Terminale Niereninsuffizienz“ (ESRD) handelt es sich um eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes „Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod“.
d. Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.
e. RR und p-Wert wurden anhand eines logarithmischen Binomialmodells mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata (eGFR mittels CKD-EPI-Formel: 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 und ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag) ermittelt.
f. HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata (eGFR mittels CKD-EPI-Formel: 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 und ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag).
g. Präspezifizierte Analyse. 30 imputierte Datensätze wurden durch ein multiples Imputationsverfahren unter der Annahme von MAR erstellt.
h. p-Werte aus dem MMRM-Modell.
i. Messung der Proteinausscheidung einer 24-Stunden-Sammelurinprobe. Die Resultate wurden jeweils mit der Kreatinin-Ausscheidung derselben Urinprobe ins Verhältnis gesetzt. Ein Anstieg bedeutet eine Verschlechterung des Zustands der Person.
j. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Beobachtung bei oder vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation.
k. eGFR (ml/min/1,73m²) wurde mittels CKD-EPI-Formel (GFR = 141 x min (SKr/κ, 1)$^{\alpha}$ x max (SKr/κ, 1)$^{-1,209}$ x 0,993^{Alter}) für Erwachsene abgeleitet. Ein Anstieg bedeutet eine Verschlechterung des Zustands der Person.
l. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen erscheint es nicht als gesichert, ob schwere UE und nicht-schwere UE ausreichend trennscharf voneinander bzw. reliabel erhoben wurden.

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ESRD = Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI =

Gemeinsamer Bundesausschuss

Konfidenzintervall; MAR = Missing at Random; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; RR = Relatives Risiko; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit primärer Immunglobulin A - Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 0,75 g/g)

circa 900 – 13 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Filspari (Wirkstoff: Sparsentan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/filspari-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Sparsentan mit Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) ist kontraindiziert.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sparsentan	56 639,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Gemeinsamer Bundesausschuss

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit primärer Immunglobulin A - Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 0,75 g/g)

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken