



# Zusammenfassende Dokumentation

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

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	16
4.	Verfahrensablauf .....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>28</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	28
2.	Bewertungsentscheidung .....	28
2.1	Nutzenbewertung .....	28
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>29</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Vifor Pharma Deutschland GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	92

5.3	Stellungnahme der Stadapharm GmbH .....	98
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	112
5.5	Stellungnahme des Nephrologisches Zentrums Villingen-SchWenningen für den Verband Deutscher Nierenzentren e.V. ....	120
5.6	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH .....	132
5.7	Stellungnahme des Herrn Prof. Dr. Floege (Uuniversitätsklinikum Aachen) .....	143
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGFN) .....	153
5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	164
9.10	Stellungnahme des Herrn. Prof. Dr. Anders (LMU München) .....	168
D.	Anlagen .....	176
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	176

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sparsentan am 1. August 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Juli 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sparsentan zur Behandlung zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-20) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sparsentan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sparsentan (Filspari) gemäß Fachinformation**

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sparsentan wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Phase-III-Studie PROTECT vor. Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen.

Ausgeschlossen wurden unter anderem therapienaive Patientinnen und Patienten, die eine eGFR von  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hatten und solche, die zelluläre glomeruläre Halbmonde in  $> 25$  % der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening aufwiesen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung auf eine Behandlung mit Sparsentan (N = 203) oder Irbesartan (N = 203), jeweils oral appliziert. Stratifiziert wurde nach eGFR (30 bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag) zum Screening.

Die Standardbehandlung (ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie) und alle anderen nicht erlaubten Begleitmedikamente mussten vor der Randomisierungsvisite (Tag 1) abgesetzt werden.

Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 110-wöchige aktiv-kontrollierte Behandlungsphase und eine 4-wöchige doppelt-verblindete Studienphase, in der die Standardbehandlung wieder aufgenommen wird (insgesamt 114-wöchige doppelt-verblindete Studienphase).

Im Anschluss an die doppelt-verblindete Studienphase konnten die Patientinnen und Patienten in eine unverblindete einarmige Verlängerungsstudie (Open-Label-Extensionsstudie; OLE) übergehen, im Rahmen derer alle Patientinnen und Patienten Sparsentan erhalten.

### Mortalität

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es trat insgesamt ein Todesfall im Vergleichsarm auf. Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist jedoch nicht möglich.

### Morbidität

#### *Progression der Nierenerkrankung: Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)*

Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) ist in der vorliegenden Studie definiert als Beginn einer Nierenersatztherapie oder eine anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine bestätigte ESRD zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die Time-To-Event-Analyse ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt Terminale Niereninsuffizienz zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Progression der Nierenerkrankung: Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5*

Die Klassifizierung der CKD-Stadien erfolgte anhand der eGFR/GFR mithilfe objektiver und international anerkannter Kriterien der KDIGO. Personen im CKD-Stadium 4 besitzen eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Das CKD-Stadium 5 wird mit einer GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> definiert.

Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die Time-To-Event-Analyse ergänzend dargestellt.

Für den post-hoc ausgewerteten Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 ergibt sich ohne Adjustierung anhand der Randomisierungsstrata kein statistisch signifikanter Unterschied. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Nachgang der mündlichen Anhörung die adjustierten Effektschätzer vorgelegt. Die Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata wird methodisch als adäquater eingeschätzt und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan gegenüber Irbesartan.

#### *Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie*

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

#### *Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)*

Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.

Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.

#### *Gesamthospitalisierung*

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde der Anteil an Personen mit Hospitalisierungen, die Anzahl an Hospitalisierungen sowie die Dauer der Hospitalisierungen jeglichen Grundes erhoben.

Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Eine Definition, nach welchen Kriterien ein Krankenhausaufenthalt als Hospitalisierung galt, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Es ist unklar, ob dies stets eine stationäre Aufnahme mit einer Übernachtung beinhalten musste oder ob auch ambulante und teilstationäre Aufenthalte als Hospitalisierung gewertet wurden.

Hospitalisierungen werden generell als bewertungsrelevant eingeschätzt, da die Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant angesehen wird. Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wird aufgrund der dargelegten Limitationen in der Operationalisierung jedoch vorliegend nur ergänzend dargestellt.

### *Systemische immunsuppressive Therapie*

Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelverblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.

Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.

Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Lebensqualität

Die Daten zur Lebensqualität sind nicht bewertbar. Der Endpunkt „Kidney Disease Quality of Life 36-item short version“ (KDQOL-36) kann aufgrund von geringen (< 70 %) Rücklaufquoten im Irbesartan-Behandlungsarm zu allen Messzeitpunkten post-Baseline und aufgrund teils stark differierender Rücklaufquoten nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

### Nebenwirkungen

*Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

UE traten bei jeweils etwa 90 % der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UE*

Im Detail zeigt sich bei den UE von besonderem Interesse im Endpunkt „Hypotonie-assoziierte UE (unabhängig vom Schweregrad)“ ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Sparsentan im Vergleich zu Irbesatan.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer IgAN liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie PROTECT vor, in der Sparsentan gegenüber Irbesatan verglichen wurde.

Es trat ein Todesfall unter den mit Irbesatan behandelten Patientinnen und Patienten auf. Die Daten zur Mortalität sind aufgrund von fehlenden Effektschätzern nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei der Progression der Nierenerkrankung für den Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan im Vergleich zu Irbesatan, der im Ausmaß als gering bewertet wird.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität sind die Daten aufgrund von zu geringen Rücklaufquoten nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Sparsentan gegenüber Irbesatan ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer IgAN auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als gering ein.

### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelt-verblindeten, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT.

Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Dies ist unter anderem auf Unsicherheiten bei der Begleitmedikation und den Folgetherapien zurückzuführen. Bei den Folgetherapien bestehen insbesondere Unklarheiten bezüglich der Personen, die nach vorzeitigem Studienabbruch nicht zurück auf die Vortherapie eingestellt wurden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie PROTECT eine Monotherapie mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (Irbesatan) erhielten. Der alleinige Einsatz von Irbesatan entspricht nicht dem derzeit anerkannten

Versorgungsstandard der Therapie der primären IgAN. Unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sollten Patientinnen und Patienten mit primärer IgAN zusätzlich zu der Medikation mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (wie z.B. Irbesartan) auch einen SGLT2-Inhibitor (z.B. Dapagliflozin) erhalten.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der genannten Unsicherheiten in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Filspari mit dem Wirkstoff Sparsentan. Filspari wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen. Sparsentan ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN).

Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie PROTECT zugrunde, in der Sparsentan gegenüber Irbesartan verglichen wurde.

Es trat ein Todesfall unter den mit Irbesartan behandelten Patientinnen und Patienten auf. Die Daten zur Mortalität sind aufgrund von fehlenden Effektschätzern jedoch nicht bewertbar.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich bei der Progression der Nierenerkrankung im Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan. Für den Endpunkt Terminale Niereninsuffizienz (ESRD) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede bei den schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird als hoch angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bei der Begleitmedikation und den Folgetherapien bestehen. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie PROTECT im Vergleichsarm keine zusätzliche Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor und demnach keine dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechende Therapie der primären IgAN erhalten haben. Die Aussagekraft der vorgelegten Daten ist daher insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer IgAN festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Spanne jedoch als unsicher zu bewerten, insbesondere in Bezug auf die vorgenommene Operationalisierung des Vorliegens einer potenziellen primären IgAN. Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten zum Vorgehen in den Folgeschritten zur weiteren Abgrenzung einer primären von einer sekundären IgAN sowie anderen Erkrankungen.

## **2.3 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](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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die

tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sparsentan	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365,0

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sparsentan	400 mg	1 x 400 mg	1 x 400 mg	365,0	365,0 x 400 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sparsentan 400 mg	30 FTA	4 935,94 €	2,00 €	278,60 €	4 655,34 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

#### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine

Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-

BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Sparsentan (Filspari); Filspari 200/400 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Am 30. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sparsentan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 10. Januar 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Dezember 2024 15. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 6. Februar 2025 (BAnz AT 06.03.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

## Sparsentan

Beschluss vom: 6. Februar 2025  
In Kraft getreten am: 6. Februar 2025  
BANz AT 17.03.2025 B2

### **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  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  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  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  g/g)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sparsentan:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

---

<sup>1</sup>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.

## 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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Studie PROTECT

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

### Mortalität<sup>a</sup>

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

**Morbidität<sup>a</sup>**

Endpunkt	Sparsentan		Irbesartan		Sparsentan vs. Irbesartan	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	
<b>Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)<sup>c</sup></b>						
	202	9 (4,5)	202	11 (5,4)	0,82 <sup>d</sup> [0,35; 1,93] 0,82	
<b>Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</b>						
	202	47 (23,3)	202	65 (32,2)	0,64 <sup>e</sup> [0,41; 0,99] 0,03 <sup>e</sup>	
<b>Gesamthospitalisierung (ergänzend)</b>						
	202	39 (19,3)	202	37 (18,3)	1,05 <sup>d</sup> [0,70; 1,58] 0,90	
Endpunkt	Sparsentan		Irbesartan		Sparsentan vs. Irbesartan	
	N <sup>b</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>	
<b>Zeit bis zum Erreichen einer ESRD (ergänzend)</b>						
	202	n.a. 9 (4,5)	202	n.a. 11 (5,4)	0,75 [0,31; 1,80] 0,51	
<b>Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 (ergänzend)</b>						
	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	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	N <sup>b</sup>	MW (SD)	LS mean [95%-KI]
<b>Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio<sup>i</sup> zu Woche 110 (primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)</b>						

<i>Baseline<sup>j</sup></i>							
	202	1,4 (0,9)	-	202	1,4 (0,9)	-	-
<i>Woche 110</i>							
	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 <sup>g</sup>			Annualisierte Slope <sup>g</sup>	Slope Difference <sup>g</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	N <sup>b</sup>	MW (SD)	LS mean [95%-KI]	
<b>Veränderung der eGFR (Slope)<sup>k</sup> bis zu Woche 110 (ergänzend)</b>							
<i>Baseline<sup>j</sup></i>							
	202	56,8 (24,3)	-	202	57,1 (23,6)	-	-
<i>Annualisierte Änderungsrate zu Woche 110</i>							
	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<sup>a</sup>

Endpunkt	Sparsentan		Irbesartan		Sparsentan vs. Irbesartan
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	202	187 (92,6)	202	177 (87,6)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	202	75 (37,1)	202	71 (35,1)	1,06 [0,82; 1,37] 0,76
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>l</sup></b>	202	24 (11,9)	202	29 (14,4)	0,83 [0,50; 1,37] 0,56
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	202	21 (10,4)	202	18 (8,9)	1,17 [0,64; 2,12]

					0,74
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.					
<b>SUEs nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.					
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> (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
<p>a. Todesfälle und Sicherheitsendpunkte wurden zu Woche 114 ausgewertet (Studienphase), Wirksamkeitsendpunkte wurden zu Woche 110 ausgewertet (Behandlungsphase). Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.</p> <p>b. Full Analysis Set</p> <p>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“.</p> <p>d. Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.</p> <p>e. RR und p-Wert wurden anhand eines logarithmischen Binomialmodells mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata (eGFR mittels CKD-EPI-Formel: 30 bis &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Urin-Proteinausscheidung (<math>\leq 1,75</math> g/Tag und &gt; 1,75 g/Tag) ermittelt.</p> <p>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 &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Urin-Proteinausscheidung (<math>\leq 1,75</math> g/Tag und &gt; 1,75 g/Tag).</p> <p>g. Präspezifizierte Analyse. 30 imputierte Datensätze wurden durch ein multiples Imputationsverfahren unter der Annahme von MAR erstellt.</p> <p>h. p-Werte aus dem MMRM-Modell.</p> <p>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.</p> <p>j. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Beobachtung bei oder vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>k. eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wurde mittels CKD-EPI-Formel (<math>GFR = 141 \times \min(SKr/k, 1)^\alpha \times \max(SKr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}</math>) für Erwachsene abgeleitet. Ein Anstieg bedeutet eine Verschlechterung des Zustands der Person.</p> <p>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.</p> <p>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 = 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</p>					

## 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  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  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](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

## 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  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 17.03.2025 B2 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Sparsentan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 10. Januar 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sparsentan
- **Handelsname:** Filspari
- **Therapeutisches Gebiet:** Nephropathie (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vifor Pharma Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1083)

### Modul 1

(PDF 466,36 kB)

### Modul 2

(PDF 1,15 MB)

### Modul 3

(PDF 2,80 MB)

### Modul 4

(PDF 3,55 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 18,86 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sparsentan
- **Handelsname:** Filspari
- **Therapeutisches Gebiet:** Nephropathie (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vifor Pharma Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1083)

### Modul 1

(PDF 466,36 kB)

### Modul 2

(PDF 1,15 MB)

### Modul 3

(PDF 2,80 MB)

### Modul 4

(PDF 3,55 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 18,86 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2024 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,23 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 426,55 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 269,17 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2024
  - Mündliche Anhörung: 09.12.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sparsentan - 2024-08-01-D-1083*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.12.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Dezember 2024 um 11:03 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Sparsentan**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vifor Pharma Deutschland GmbH	22.11.2024
Roche Pharma AG	15.11.2024
Stadapharm GmbH	19.11.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.11.2024
Hr. Prof. Dr. Hohenstein, Nephrologisches Zentrum Villingen-SchWenningen, Verband Deutsche Nierenzentren e.V.	21.11.2024
Otsuka Pharma GmbH	21.11.2024
Hr. Prof. Dr. Floege, Uuniversitätsklinikum Aachen	18.11.2024
Fr. Prof. Dr. Weinmann-Menke, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN)	21.11.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2024
Hr. Prof. Dr. Anders, LMU München,	14.11.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Vifor Pharma Deutschland GmbH</b>						
Hr. Dr. Hardt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Gladbach	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Müller	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Roll	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma GmbH</b>						
Fr. Dr. Steinl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Peters	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Stadapharm GmbH</b>						
Hr. Fister	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Vollmers	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Hr: Dr: Anders	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Prof. Dr. Hohenstein, Nephrologisches Zentrum Villingen-SchWenningen, Verband Deutsche Nierenzentren e.V.						
Hr. Prof. Dr. Hohenstein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Otsuka Pharma GmbH</b>						

Fr. Dr. Brecht	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Dahl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Floege, Uuniversitätsklinikum Aachen						
Hr. Prof. Dr. Floege	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Fr. Prof. Dr. Weinmann-Menke, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN)						
Fr. Prof. Dr. Weinmann-Menke	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Anders, Klinik der LMU München,						
Hr. Prof. Dr. Ander	nein	je	je	je	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Vifor Pharma Deutschland GmbH

Datum	22:11:2024
Stellungnahme zu	Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2024 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Sparsentan (Filspari™) Vorgangsnummer: 2024-08-01-D-1083 Version: 1.0 Veröffentlichung: 01.11.2024
Stellungnahme von	Vifor Pharma Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort zur Stellungnahme</b></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die Vifor Pharma Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Sparsentan (Filspari™) für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g), die am 01.11.2024 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde (1, 2).</p> <p><b>Beschreibung der Erkrankung</b></p> <p>Die IgAN ist eine durch Immunkomplexe vermittelte Entzündung der kleinsten Filtereinheit der Niere, des Glomerulums. Unter den sehr selten auftretenden Glomerulonephritiden (GN) ist IgAN die häufigste Form in Deutschland (3). Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease, CKD) darstellt und in der Regel zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt. Im fortgeschrittenen Stadium besteht aufgrund des Nierenfunktionsverlusts, gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder Nierentransplantation (4, 5).</p> <p>Eine anhaltende Proteinurie von <math>&gt; 0,5</math> g/Tag gilt als stärkster Prädiktor für die Progressionsrate der IgAN, wobei jedes zusätzliche Gramm pro Tag über diesem Wert mit einer 10 – 25-fach rascheren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Nierenfunktion in Form eines eGFR-Verlusts und entsprechend dem Verlust der durchschnittlichen Nierenüberlebensrate assoziiert wird (6-8). Das Durchschnittliche Progressionsrisiko für die terminale Niereninsuffizienz nach zehn Jahren liegt bei bis zu 65 % (9, 10).</p> <p>Eine frühzeitige Behandlung der IgAN-Patienten ist unbedingt notwendig, um die Progression des Nierenverlusts bis zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu stoppen. Unter Beachtung des jungen Patientenalters bei Diagnose von etwa 40 Jahren, besitzt die Verzögerung des Fortschreitens mit allen Begleiterscheinungen eine hohe Relevanz für eine verbesserte Qualität des alltäglichen Lebens durch die Verzögerung der Dialysepflichtigen Zeit.</p> <p>Bei fortgeschrittener CKD kann die Lebensqualität durch eine Nierentransplantation verbessert werden. Allerdings erfordert die Transplantation nachfolgend die konsequente Einnahme von Immunsuppressiva. Die Wartezeit bis zum Erhalt eines passenden Spenderorgans wird mit der Dialyse überbrückt, ein körperlich anstrengender und zeitintensiver Vorgang, der die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Darüber hinaus ist eine Rekurrenz der IgAN im transplantierten Organ nicht auszuschließen (11).</p> <p>Im Vergleich zu anderen Nierenerkrankungen sorgt der progressive Verlauf der IgAN dafür, dass die Patienten früher dialysepflichtig werden (12). Diese Konsequenz schränkt bei den Patienten nicht nur die körperlichen und beruflichen Aktivitäten ein, sondern hat auch einen gravierenden Einfluss auf das soziale Leben (13, 14). Diese Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit einer fortgeschrittenen CKD wird als</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbar mit der Lebensqualität während einer terminalen Krebserkrankung gesehen und ist dementsprechend dramatisch (14).</p> <p><b>Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet</b></p> <p>Die Therapieoptionen für Patienten mit IgAN sind sehr eingeschränkt. Für die Behandlung der IgAN waren bis zum Jahr 2022 keine spezifischen Therapieoptionen verfügbar (4, 15, 16). Gemäß Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), einer unabhängigen, globalen wissenschaftlichen Organisation, die evidenzbasierte klinische Leitlinien für Patienten mit Nierenerkrankungen entwickelt und publiziert, ist das Behandlungsziel für Patienten mit IgAN eine Verlangsamung des Fortschreitens der Nierenerkrankung durch die Kontrolle des Bluthochdrucks und der Proteinurie (4).</p> <p>Als einzige im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption steht neben Sparsentan die immunsuppressive Therapie mit dem Glucocorticoid Budesonid (Kinpeygo®) bereit, welche auch vom G-BA anerkannt wird (17). Seit kurzem ist Budesonid (Kinpeygo®) indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer IgAN mit einer Urin-Proteinausscheidung von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin (Urine Protein/Creatinine, UP/C) von <math>\geq 0,8</math> g/g) (18).</p> <p>Vor Zulassung von Sparsentan gab es keine zugelassenen, nicht-immunsuppressiven Medikamente, welche die Proteinurie bei IgAN-Patienten wirksam senken, somit antientzündlich und antiproliferativ auf die Zellen des Glomerulus wirken und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern. Supportiv werden Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rezeptor-Blocker (ARB), wie Irbesartan, zur Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der maximal tolerierbaren Dosis bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von &gt; 0,5 g/Tag empfohlen (4, 19). ACE-Hemmer und ARB blockieren das RAAS über die Hemmung von Angiotensin II bzw. des Angiotensin II-Typ-1-Rezeptors (AT<sub>1</sub>R) (20). Darüber hinaus gilt die Blockade des Endothelin (ET)-Systems über die Bindung des Endothelin-Typ-A-Rezeptors (ETAR) als weiterer Behandlungsansatz (21).</p> <p>Mit Sparsentan steht nun erstmals eine zugelassene, nicht-immunsuppressive Substanz zur Verfügung. Der neuartige Wirkansatz von Sparsentan als selektiver dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (DEARA) kombiniert den leitlinienkonformen Therapiestandard der RAAS-Blockade mit der ETAR-Blockade und belegte in klinischen Studien eine um bis zu 40 % stärkere Verminderung der Proteinurie im Vergleich zur maximal indizierten alleinigen RAAS-Blockade (22, 23). Der therapeutische Mehrwert Sparsentans wird auch durch seine Aufnahme in die vorläufige Version der aktualisierten KDIGO-Leitlinie deutlich, die eine Empfehlung für Sparsentan als Basistherapie zur Behandlung der IgAN ausspricht (8).</p> <p>Die Zulassungsrelevante PROTECT Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zum aktiven Kontrollarm mit der Behandlung von Irbesartan, in maximal dosierter Dosis (300 mg). Eingeschlossen wurden erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. An die 110-wöchige doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase, in der die Studienmedikation</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingenommen wird, folgt eine vierwöchige Studienphase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhalten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückkehren. Nach dem Abschluss dieser Studienphase können die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige, einarmige, aktuell noch laufende Open-Label-Extension (OLE)-Phase übergehen, in welcher alle Studienteilnehmer Sparsentan erhalten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der mangelnden Datenreife sind aus den Ergebnissen der OLE-Phase keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Informationen zu erwarten.</p> <p>Die finalen Ergebnisse aus der zweiarmigen Studienphase der Studie PROTECT zeigen eine hohe Wirksamkeit von Sparsentan gegenüber der aktiven Kontrolle Irbesartan in Kombination mit einem gut handhabbaren Verträglichkeitsprofil. Sparsentan zeigt statistisch signifikante positive Effekte anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proteinurie Reduktion</li><li>- eGFR-Verlust</li><li>- Einsatz immunsuppressiver Therapie</li><li>- Erreichen von CKD-Stadium 4/5</li></ul> <p>Die Vifor Pharma Deutschland GmbH greift in der vorliegenden Stellungnahme die vom G-BA vorgebrachten Unsicherheiten auf und belegt durch zusätzliche Informationen und Daten, dass der im Dossier beanspruchte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für das vorliegende Anwendungsgebiet von Sparsentan anzuerkennen ist. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH geht dabei insbesondere auf die Patientenrelevanz der nierenspezifischen Endpunkte „Veränderung der</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“, „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ sowie den Endpunkt der „Immunsuppressiven Therapie“ ein.</p> <p>Die Proteinurie gilt als größter individueller Risiko- und Prognosefaktor für den Verlust der eGFR und der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz bei Zulassungs- und Fachgesellschaften. Eine Senkung der Proteinurie, vorzugsweise auf &lt; 0,3 Tag, ist mit einem verbesserten Nierenüberleben und entsprechend positiven Auswirkungen auf das Krankheitsgeschehen der IgAN verbunden und ist daher als patientenrelevant zu betrachten. Auch die eGFR wird als klinisch anerkannter Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion und des Schweregrads chronischer Nierenerkrankungen eingesetzt und der Verlust gilt als Voraussetzung für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD). Dieser Parameter stellt daher ebenfalls einen patientenrelevanten und für die Nutzenbewertung heranzuziehenden Endpunkt dar.</p> <p>Ein weiterer Aspekt, auf den die Vifor Pharma Deutschland GmbH eingeht, ist die Darstellung der Patientenrelevanz unter Aufklärung von Unsicherheiten der Operationalisierung des Endpunktes „Systemische immunsuppressive Therapie“. Hervorzuheben ist, dass bereits das Verabreichen von Glucocorticoiden als indikativ für ein Therapieversagen gesehen wird, da eine Glucocorticoid-Therapie lediglich eine absolute Notfall-Therapie für IgAN-Patienten darstellt und damit jede Verminderung bzw. jeder spätere Einsatz von Immunsuppressiva erstrebenswert ist.</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vom G-BA in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheit zur Operationalisierung des als patientenrelevant anerkannten Endpunktes „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ wird mittels einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten im CKD-Stadium 4 begegnet. Die Ergebnisse unterstützen und bestätigen sowohl in der dichotomen Analyse als auch in der Time-to-Event (TTE)-Analyse die statistisch signifikant bessere Wirksamkeit von Sparsentan im Vergleich zum im Versorgungskontext eingesetzten Irbesartan.</p> <p><b>Anhand der aufgeführten Argumente, fordert die Vifor Pharma Deutschland GmbH, die Patientenrelevanz und die gegebene Validität der Endpunkte anzuerkennen.</b></p> <p>Weiterhin zeigt die Vifor Pharma Deutschland GmbH in der vorliegenden Stellungnahme auf, dass jegliche Informationen transparent in den Studienunterlagen dokumentiert sind. Fehlende Angaben werden dabei nachgeliefert. Der Auswertungszeitraum folgte definierten Kriterien. Numerische Abweichungen bei Protokollverletzungen waren technischer Natur und standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Statistische Analysen wurden methodisch angemessen eingesetzt. Eine potenzielle Entblindung für eine Teilpopulation lag nicht vor. Die Dosierung des Studienkomparators Irbesartan erfolgte leitlinien- und fachinformationskonform und entsprach damit der optimierten Versorgungsrealität.</p> <p>Folglich sind die Endpunkte und Analysen der Studie PROTECT aus Sicht von Vifor Pharma Deutschland GmbH als patientenrelevant, valide und aussagekräftig anzusehen. Es liegen keine maßgeblich verzerrenden</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als gering anzusehen.</p> <p><b>Daher fordert die Vifor Pharma Deutschland GmbH für die Nutzenbewertung von Sparsentan (Filspari™) die Berücksichtigung der Endpunkte als unerlässliche Maße zur Bewertung der Nierenfunktion und beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen.</b></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 Z. 23 ff	<p><b>1. Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:  <i>„Der primäre Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus Transparenzgründen wird der primäre Endpunkt im Anhang dargestellt.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die in der Regel zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt. Aufgrund des Verlustes eGFR und damit der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialysepflicht oder Nierentransplantation (3). Die Proteinurie gilt dabei als größter individueller Risiko- und Prognosefaktor für den Verlust der eGFR, welche die Voraussetzung für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz darstellt. Daher ist das zentrale Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN die</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i></p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die Verringerung der Proteinurie (4, 8).</p> <p>Die Proteinurie ist neben der eGFR einer der beiden wichtigsten Parameter zur Untersuchung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen, da es den anerkanntesten und am besten untersuchten Risikofaktor für das Fortschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgAN-Patienten darstellt (4, 24). Auf Basis von Registerauswertungen wurde eine anhaltende Proteinurie von &gt; 1 g/Tag als stärkster Prädiktor für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert (4, 7). Aktuelle Daten des National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR), als größtes Register seltener Nierenerkrankungen weltweit, demonstrieren, dass sogar jegliche Werte einer Proteinurie mit einem Risiko der Krankheitsprogression verbunden sind: Je niedriger die Urin-Proteinausscheidung, desto geringer ist die Progressionsrate. Für die dort untersuchte Gesamtkohorte war das Risiko des Nierenversagens oder Versterbens mit jeder weiteren 10 %-igen Reduktion der Proteinurie mit einer Hazard Ratio von 0.89 verbunden (10). Mit 4147 erfassten IgAN-Patienten erlaubt die Datentiefe des RaDaR-Registers, Krankheitsparameter als Prädiktoren für den Verlauf der Erkrankung zu analysieren (12). Analysen aus dem RaDaR-Register demonstrieren, dass die Proteinurie hierbei eine entscheidende Rolle spielt: Während das</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenüberleben der prävalenten Gesamtkohorte bei 50 % innerhalb von 10 Jahren beträgt (frei von CKD 5, Dialyse oder Transplantation), steigt das Risiko für Patienten mit einer Proteinurie von <math>\geq 0,88</math> g/g (entspricht 1 g/Tag) bereits auf 68 % (10). Auf Basis dieser Ergebnisse wurde eine Proteinurie von bereits <math>&gt; 0,5</math> g/Tag als prädiktiv für das Risiko des Fortschreitens der Nierenerkrankung definiert. Der gesenkte Schwellenwert fand ebenfalls Einzug in die vorläufige Version der aktualisierten KDIGO-Leitlinien und stärkt die Relevanz der Proteinurie für die Indikation IgAN. Vorzugsweise ist sogar die Senkung der Proteinurie auf <math>&lt; 0,3</math> g/Tag empfohlen (8).</p> <p>Der Zusammenhang, dass die Reduktion der Proteinurie als valider Endpunkt für die Wirksamkeit einer Behandlung bezüglich des Nierenfunktionsverlusts und des Fortschreitens zur terminalen Nierenerkrankung gilt, wurde eindrucklich auch für deutsche IgAN-Patienten, unter Einbezug der Albuminurie als Spezifikation der Proteinurie gezeigt (25).</p> <p>Ebenso die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) betont die Bedeutung hoher Proteinurie-Werte als Risikofaktor für das Fortschreiten der Krankheit und empfiehlt, diese als Endpunkt in klinischen Studien zu chronischen Nierenerkrankungen zu berücksichtigen (26).</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der PROTECT-Studie erreichen unter der Behandlung mit Sparsentan mehr Patienten eine komplette Remission (Urin-Proteinausscheidung &lt; 0,3 g/Tag) zu Woche 110 als unter Irbesartan mit statistisch signifikantem Ausmaß (15,4 % vs. 3,3 %, RR [95 %-KI]: 4,615 [1,818; 11,715]; p &lt; 0,001) (siehe Tabelle 4-22, Modul 4A (27)). Demnach erreichen diese Patienten unter Sparsentan das in den überarbeiteten KDIGO-Leitlinien definierte Therapieziel einer bevorzugten Senkung der Proteinurie auf &lt; 0,3 g/Tag (8). Weiterhin war die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Remission unter Sparsentan im Median um mehr als 60 Wochen kürzer (6,9 Wochen vs. 69,6 Wochen). Unterstützt wird der Vorteil der Wirksamkeit von Sparsentan auf die Proteinurie durch die höhere prozentuale Abnahme der UP/C-Ratio sowie die geringere Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110. Darüber hinaus zeigt die Studie PROTECT, dass Patienten mit einer kompletten Remission der Proteinurie eine eGFR-Verlustrate von unter 1,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr (chronische eGFR) erreichen (28). Diese Verlustrate ist gleichzusetzen mit dem physiologischen eGFR -Verlauf für gesunde Menschen in dieser Altersgruppe.</p> <p>Die Proteinurie gilt als anerkannter klinischer Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion und des Schweregrads chronischer Nierenerkrankungen. Sie wird von Klinikern, Fachgesellschaften</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie Zulassungsbehörden als patientenrelevanter Parameter anerkannt. Die regelmäßige Kontrolle der Proteinurie gilt als Gradmesser des Therapieerfolgs spezifisch bei IgAN-Patienten. Die von der Vifor Pharma Deutschland GmbH vorgelegte Stellungnahme stellt die besondere Relevanz der Proteinurie für die IgAN dar und beansprucht die Betrachtung der zugehörigen Endpunkte als valide und patientenrelevant sowie deren Berücksichtigung für die Nutzenbewertung von Sparsentan (Filspari™). Der im Dossier geforderte <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für die Endpunkte zur Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der Proteinurie ist somit anzuerkennen.</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 Z. 21 ff	<p><b>2. Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Der Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aufgrund der Einschätzung der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ werden die Ergebnisse zur eGFR im Anhang dargestellt.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>Neben der Proteinurie ist die eGFR ein klinisch anerkannter und etablierter Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Die eGFR wird sowohl von den Fachgesellschaften als auch den Zulassungsbehörden anerkannt und wird daher weitreichend im klinischen Alltag wie auch in klinischen Studien als versorgungsrelevanter Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und zur Verlaufsbeurteilung bei einer Niereninsuffizienz verwendet (29, 30). Die Abnahme der eGFR stellt den Verlust der Nierenfunktion direkt dar und ist somit eine Voraussetzung für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (29). IgAN-Patienten werden basierend auf definierten</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwellenwerten in die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz (G1 - G5) eingeteilt (30). Physiologisch nimmt die eGFR mit steigendem Alter ab 35 Jahren jährlich um etwa 1 ml ab. Patienten mit progredienter IgAN und persistierender Proteinurie erleben jedoch trotz Standardtherapie mit einer Blockade des RAAS einen drastischeren Verlust der eGFR zwischen 2 - 7 ml pro Jahr (31-33). Im fortgeschrittenen Stadium der IgAN besteht aufgrund des Verlustes der eGFR und damit der Nierenfunktion die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialysepflicht oder Nierentransplantation (3). Ebenso besteht für Patienten mit reduzierter eGFR ein erhöhtes Sterberisiko sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hospitalisierungen (34). Fast 50 % der Patienten erleiden im Verlauf der IgAN innerhalb von 20 Jahren eine so starke Abnahme der eGFR, dass sie in die terminale Niereninsuffizienz entgleiten (3).</p> <p>Die Relevanz des eGFR-Verlusts im Verlauf über die Zeit wird von Zulassungsbehörden wie der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration, FDA) und der EMA anerkannt und ist ein entscheidender Parameter für die Zulassung von Arzneimitteln (26, 35).</p> <p>Kürzlich veröffentlichte Daten aus Phase-III-Studien und dem umfangreichen RaDaR-Register zeigen, dass selbst geringe, stetige</p>	<p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eGFR-Verluststraten akkurate Prognosen erlauben hinsichtlich des Eintretens in die vom GB-A anerkannten Stadien CKD 4/5 (10, 22). Während Patienten mit einem jährlichen eGFR-Verlust von 0 - 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (physiologischer Verlauf) eine Wahrscheinlichkeit des Nierenüberlebens von 0,87 aufweisen, sank die Wahrscheinlichkeit in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren und unabhängig des eGFR-Niveaus zu Beobachtungsbeginn auf 0,54, bei einem jährlichen eGFR-Verlust von 8 - 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (10).</p> <p>Das nephroprotektive Potenzial von Sparsentan wird im Dossier unter anderem anhand des von der EMA sowie FDA akzeptierten und relevanten Endpunktes der annualisierten chronischen eGFR-Änderungsrate demonstriert. Das Ergebnis zeigt beim chronischen Verlauf einen unter Sparsentan erreichten langsameren und nahezu im physiologischen Bereich liegenden Verlust der eGFR um 2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Im Rahmen der FDA-Zulassung wurde eine Neuberechnung dieses Endpunktes durchgeführt. Hierbei wurden alle Patienten unabhängig des Behandlungsabbruches berücksichtigt. Es ergab sich eine statistisch signifikante Differenz von 1,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im chronischen eGFR-Verlauf zugunsten der Behandlung mit Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan (36). Derselbe Effekt wurde auch für den von der FDA anerkannten Endpunkt der Gesamtveränderungsrate festgestellt und korrigiert somit die Ergebnisse, die der G-BA in Tabelle 25 der</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung präsentiert. Die Neuberechnung zeigt eine statistisch signifikante Differenz von 1,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zugunsten der Behandlung mit Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan (1, 35, 36).</p> <p>Gestützt wird Sparsentans positiver Einfluss auf die Nierenfunktion auch durch die statistisch signifikant geringere Abnahme der mittleren Veränderung der eGFR. Die Verlangsamung der Krankheitsprogression als zentrales Therapieziel wird unter Sparsentan bei der Behandlung von Patienten mit IgAN erreicht. Ausgehend von der mittleren eGFR im Sparsentan-Arm von 56,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (<math>\pm 24,33</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lässt sich das Erreichen des patientenrelevanten CKD-Stadiums 4 (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nach Behandlungsstart bei einer linearen annualisierten Änderungsrate von -2,90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (<math>\pm 0,43</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) unter Sparsentan auf neun Jahre projizieren, während dieser Status unter Irbesartan (annualisierte Änderungsrate: <math>-4,22 \pm 0,44</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bereits nach sechs Jahren erreicht wird.</p> <p>Prognostisch valide Aussagen über die Progression können bereits nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr getroffen werden (37).</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die eGFR gilt als klinisch relevanter Gradmesser für die Funktionalität der Nieren und wird von Klinikern, Fachgesellschaften sowie Zulassungsbehörden zur Bestimmung des Schweregrads einer chronischen Nierenerkrankung als patientenrelevanter Parameter anerkannt.</p> <p>Die von der Vifor Pharma Deutschland GmbH vorgelegte Stellungnahme stellt die besondere Relevanz der eGFR für die IgAN dar und beansprucht die Betrachtung des Endpunktes als valide und patientenrelevant sowie die Berücksichtigung für die Nutzenbewertung von Sparsentan (Filspari™). Folglich lässt sich in diesem Endpunkt ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> ableiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 22 Z. 10 ff Z. 31 ff Z. 39 ff</p>	<p><b>3. Immunsuppressive Therapie</b></p> <p>Zitate aus der Nutzenbewertung des G-BA:  <i>„Der Endpunkt „Systemische immunsuppressive Therapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz, die sich aus Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung ergibt, nicht berücksichtigt.“</i>  <i>“Es ist jedoch unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war.“</i>  <i>“Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH:</b></p> <p>Eine adäquate Behandlung der IgAN hat das Ziel die Krankheitsprogression aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Immunsuppressiva gelten als die zuletzt in Betracht gezogene Behandlungsoption für IgAN-Patienten und sind nur für Patienten indiziert, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Risiko einer Progression aufweisen (4). Empfohlen wird hier eine sechsmonatige Glucocorticoid-Therapie unter der Risikoabwägung der therapiebedingten Toxizität. Diese kann sich</p>	<p><i>Systemische immunsuppressive Therapie</i></p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.</p> <p>Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.</p> <p>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>u. a. in schweren Infektionen, einer starken Gewichtszunahme und gestörter Glukosetoleranz äußern (38). Für viele Patientengruppen ist laut Fachgesellschaft von einer Immunsuppression gänzlich abzuraten und nur unter starken Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Insbesondere für Patienten, die eine eGFR von &lt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen, besteht ein substantielles Progressionsrisiko (4).</p> <p>Auch eine Langzeittherapie der IgAN mit systemisch wirksamen immunsupprimierenden Medikamenten verlief laut der internationalen „Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global“ (TESTING)-Studie bislang nicht vielversprechend. Demnach konnte bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von &gt; 1 g/Tag zwar ein positiver Effekt von Corticosteroiden auf die Nierenfunktion gezeigt werden, die Studie wurde jedoch nach 2,1 Jahren Nachbeobachtungszeit vorzeitig beendet, weil schwere Komplikationen bei 14,7 % der mit Steroiden behandelten Patienten, inklusive zweier tödlicher Verläufe, im Vergleich zu nur 3,2 % schwerwiegenden Komplikationen im Placebo-Arm auftraten (31). Zusätzlich konnte in weiteren Studien kein signifikanter Vorteil einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie gegenüber der alleinigen supportiven Therapie hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz, der GFR-Verlustrate und dem Versterben der IgAN-Patienten gezeigt werden.</p>	<p>Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie PROTECT wurden zur Erhebung des Endpunktes „Systemische immunsuppressive Therapie“ keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva definiert. Der Einsatz lag im Ermessen des behandelnden Prüf arztes, da definierte Vorgaben aufgrund länderspezifisch abweichender Therapieprotokolle nicht praktikabel sind. Da der Einsatz von systemischen Glucocorticoiden gemäß Leitlinien nur für Hochrisikopatienten indiziert ist und über maximal neun Monate gegeben werden darf, sind vordefinierte Angaben hinsichtlich Dosierung, Menge und Dauer nicht notwendig. Bereits das Verabreichen von Glucocorticoiden ist indikativ für ein Therapieversagen, da eine Glucocorticoid-Therapie lediglich eine Rescue-Therapie darstellt (4, 8). Je eher und je mehr Glucocorticoide verabreicht werden, desto schlechter hat die vorherige Therapie angeschlagen.</p> <p>Zudem ist der Einsatz von Immunsuppressiva und die Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (mit jeglicher oder renaler Indikation) objektiv auswertbar. Die Subgruppenanalyse des Endpunktes „Immunsuppressive</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapien“ nach Region gibt keine Hinweise auf länderspezifische Therapie-Effekte.</p> <p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie PROTECT, dass unter Sparsentan statistisch signifikant weniger Patienten eine renal bedingte, systemische immunsuppressive Therapie benötigten als unter Irbesartan (3,0 % vs. 7,9 %, RR [95 %-KI]: 0,375 [0,150; 0,939]; p = 0,046). Auch die Zeit bis zum Beginn dieser Therapie war unter Sparsentan signifikant länger als unter der aktiven Kontrolle Irbesartan (HR [95 %-KI]: 0,327 [0,128; 0,836]; p = 0,020) (27).</p> <p>Der Einsatz von Glucocorticoiden kann eine akute Progression der IgAN bzw. CKD kurzfristig bremsen, ist jedoch lediglich für einen Zeitraum von maximal neun Monaten geeignet und daher nicht für eine langfristige Therapie einzusetzen. Das hohe Risiko einer Krankheitsprogression bleibt entsprechend weiterhin bestehen. Die Glucocorticoid-Therapie ist eine Notfall-Therapie. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist jegliche Reduktion oder das Hinauszögern vom Einsatz dieser Therapieoption vorteilhaft für die Patienten. Die deutlich geringere und spätere Verwendung von renal bedingten systemischen Immunsuppressiva bei mit Sparsentan behandelten Patienten deutet auf den positiven Einfluss von Sparsentan auf die Nierenfunktion hin. Ergänzend wird das Risiko potenzieller schwerer Nebenwirkungen von systemischen Immunsuppressiva verringert. Aufgrund der hohen therapiebedingten Toxizität ist die</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vermeidung eines Einsatzes von systemischen Immunsuppressiva daher von hoher klinischer Relevanz und daher geeignet, um einen medizinischen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH ist der Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (renale Indikation) während der Behandlungsphase benötigen ein indirekter Indikator für das Therapieversagen und damit als patientenrelevant zu erachten. Daraus lässt sich ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> ableiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 21 Z. 40 ff</p> <p>S. 57 Z. 3 ff</p>	<p><b>Operationalisierung des Endpunktes Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</b></p> <p>Zitate aus der Nutzenbewertung des G-BA:  <i>„Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde post hoc für das Dossier definiert und somit unter Kenntnis der Daten ausgewertet. Dabei bleibt fraglich, wie mit den Personen umgegangen wurde, die sich bereits im Stadium 4 zu Baseline befunden haben. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die TTE-Analyse ergänzend dargestellt.“</i></p> <p><i>„Entgegen der Einschlusskriterien wurden im Sparsentanarm 15 Personen (7,4 %) und im Irbesartanarm 5 Personen (2,5 %) mit einer eGFR von 24 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen. Dies entspricht dem CKD-Stadium 4. Es ist unklar, wie mit diesen Personen im Rahmen des Endpunktes „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ verfahren wurde.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) merkte der G-BA an, dass es unklar sei, wie mit Patienten umgegangen wurde, die bereits zu Baseline das CKD-Stadium 4 erreicht hatten.</p>	<p><i>Progression der Nierenerkrankung: Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</i></p> <p>Die Klassifizierung der CKD-Stadien erfolgte anhand der eGFR/GFR mithilfe objektiver und international anerkannter Kriterien der KDIGO. Personen im CKD-Stadium 4 besitzen eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Das CKD-Stadium 5 wird mit einer GFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> definiert.</p> <p>Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die Time-To-Event-Analyse ergänzend dargestellt.</p> <p>Für den post-hoc ausgewerteten Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 ergibt sich ohne Adjustierung anhand der Randomisierungsstrata kein statistisch signifikanter Unterschied. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Nachgang der mündlichen Anhörung die adjustierten Effektschätzer vorgelegt. Die Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Zustands bzw. des Erreichens des Zustands einer schweren Funktionseinschränkung der Niere (CKD-Stadium G4) und terminalen Niereninsuffizienz (CKD-Stadium G5) (39-41). Auch im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-225) wurde seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium G4 bzw. G5 einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (42).</p> <p>Nachfolgend spezifiziert die Vifor Pharma Deutschland GmbH die Operationalisierung des Endpunktes Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 und legt eine Sensitivitätsanalyse, in der lediglich Patienten mit CKD-Stadium 1-3 zu Baseline berücksichtigt werden, vor, um für eine vollumfängliche Berücksichtigung des Endpunktes zur Ableitung des Zusatznutzens zu argumentieren.</p> <p>Voraussetzung für den Einschluss in die Studie PROTECT war das Vorliegen einer eGFR von <math>\geq 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> zum Screening (<math>\leq</math> CKD-Stadium 3). Dieses Kriterium wurde protokollgemäß angewendet, jedoch entwickelten 15 Studienteilnehmer im Sparsentan-Arm (7,4 %) und 5 Studienteilnehmer im Irbesartan-Arm (2,5 %) bis zum Studienbeginn (Baseline) ein CKD-Stadium 4.</p> <p>In die Analyse "Anteil Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen", wurden alle Studienteilnehmer</p>	<p>wird methodisch als adäquater eingeschätzt und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p>eingeschlossen, die eine Progression in CKD-Stadium 4 oder 5 hatten. Es flossen nur Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline in die Endpunktauswertung ein, wenn sie ins CKD-Stadium 5 übergegangen sind. Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4, die in diesem Stadium verblieben, wurden für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt.</p> <p>Um der Unsicherheit zu begegnen, welchen Einfluss Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline für diese Auswertung haben, wurden für die vorliegende Stellungnahme Nachberechnungen für die Endpunkte „Anteil Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen“ sowie „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase“ unter Ausschluss von Studienteilnehmern mit CKD-Stadium 4 zu Baseline durchgeführt.</p> <p>Tabelle 1 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, unter Ausschluss von Studienteilnehmern mit CKD-Stadium 4 zu Baseline“ zusammen.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, unter Ausschluss von Studienteilnehmern mit CKD-Stadium 4 zu Baseline“</p> <table border="1" data-bbox="291 1332 1176 1380"> <tr> <td data-bbox="291 1332 452 1380"><b>PROTECT</b></td> <td data-bbox="452 1332 604 1380"></td> <td data-bbox="604 1332 1176 1380"><b>Sparsentan vs. Irbesartan</b></td> </tr> </table>	<b>PROTECT</b>		<b>Sparsentan vs. Irbesartan</b>	
<b>PROTECT</b>		<b>Sparsentan vs. Irbesartan</b>			

	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Sparsentan	43/187 (23,0)	0,606 [0,386; 0,953]	0,697 [0,501; 0,969]	-10,0 [-19,4; 0,6]	<b>0,031</b>
Irbesartan	65/197 (33,0)				
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population.  b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test.  Quelle: (43), Tabelle: PT2CKD_HMIO  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Es zeigt sich, dass signifikant mehr Studienteilnehmer mit CKD-Stadium ≤ 3 zu Baseline im Irbesartan-Arm (32,0 %) im Vergleich zum Sparsentan-Arm (23,0 %), das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und belegt einen Behandlungsvorteil für Sparsentan (RR [95 %-KI]: 0,697 [0,501; 0,969]; p = 0,031). Der im Dossier präsentierte numerische Vorteil von Sparsentan gegenüber Irbesartan (RR [95 %-KI]: 0,723 [0,525; 0,996]; p = 0,059) wird durch diese Sensitivitätsanalyse gestützt und liefert nach Ausschluss der Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sparsentan, welcher formal zur Ableitung des Zusatznutzens genutzt werden sollte.</p> <p>Zusätzlich wurde auch der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase, unter</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Ausschluss der Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline“ nachberechnet. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zusammen.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase, unter Ausschluss der Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline“</p> <table border="1" data-bbox="291 817 1173 1158"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PROTECT</th> <th rowspan="2">n/N (%)<sup>a</sup></th> <th rowspan="2">Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>Sparsentan vs. Irbesartan</th> </tr> <tr> <th>HR [95 %-KI] p-Wert<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sparsentan</td> <td>43/187 (23,0)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td rowspan="2">0,672 [0,457; 0,989] <b>0,044</b></td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>65/197 (33,0)</td> <td>NE [NE; NE]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Analysepopulation: FAS-Population.                      b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley.                      c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata.                      Quelle: (43), Tabelle: PT2CKDT_HMT0                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		PROTECT	n/N (%) <sup>a</sup>	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup>	Sparsentan vs. Irbesartan	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Sparsentan	43/187 (23,0)	NE [NE; NE]	0,672 [0,457; 0,989] <b>0,044</b>	Irbesartan	65/197 (33,0)	NE [NE; NE]	
PROTECT	n/N (%) <sup>a</sup>				Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup>	Sparsentan vs. Irbesartan								
		HR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>												
Sparsentan	43/187 (23,0)	NE [NE; NE]	0,672 [0,457; 0,989] <b>0,044</b>											
Irbesartan	65/197 (33,0)	NE [NE; NE]												

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase, unter Ausschluss der Studienteilnehmer mit CKD-Stadium 4 zu Baseline“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 0,672 [0,457; 0,989]; p = 0,044). Im Sparsentan-Arm erreichten 43 Patienten (23,0 %) das CKD-Stadium 4 oder 5 im Vergleich zu 65 Patienten (33,0 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Damit bestätigt diese Analyse die bereits im Dossier als statistisch signifikant präsentierten Ergebnisse (HR [95 %-KI]: 0,666 [0,458; 0,971]; p = 0,034) (27).</p> <p>Unter Berücksichtigung der hier dargestellten sowie den bereits im Dossier gezeigten Ergebnisse für die Endpunkte „Anteil Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen“ sowie „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase“ zeigt sich, dass signifikant weniger sowie auch signifikant später Studienteilnehmer mit CKD-Stadium <math>\leq 3</math> unter Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichen.</p> <p>Bei den Endpunkten „Anteil Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen“ sowie „Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase“ handelt es</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich um patientenrelevante Endpunkte, die in vorangegangenen Bewertungsverfahren sowie im Beratungsgespräch zu Sparsentan vom G-BA als solche bestätigt worden sind. Die im Dossier dargestellten Berechnungen sowie die hier vorgelegten Nachberechnungen zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Sparsentan gegenüber Irbesartan. Aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH ergibt sich für das Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</b></p>	
	<p><b>Validität und Aussagekraft der Studie sowie Verzerrungspotenzial</b></p> <p>Der G-BA gibt in der Nutzenbewertung von Sparsentan (Filspari™) Unklarheiten an, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie PROTECT schließen lassen. Dem G-BA ist unklar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ob und inwiefern eine durchgehende Nachbeobachtung für Studienteilnehmer stattfand, die die Studienmedikation vor der Woche 110 abbrechen, und welche Begleitmedikation und Folgetherapien eingesetzt wurden, insbesondere bei der Wiederaufnahme der Standardbehandlung nach Behandlungsabbruch.</li> <li>2. Welcher Auswertungszeitraum als Basis zur Analyse der Endpunkte diente (Woche 110/114).</li> </ol>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelt-verblindeten, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Dies ist unter anderem auf Unsicherheiten bei der Begleitmedikation und den Folgetherapien zurückzuführen. Bei den Folgetherapien bestehen insbesondere Unklarheiten bezüglich der Personen, die nach vorzeitigem Studienabbruch nicht zurück auf die Vortherapie eingestellt wurden.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Weshalb für die Binäranalysen keine Adjustierung der Effektschätzer nach Randomisierungsstrata erfolgte.</p> <p>4. Ob möglicherweise eine potenzielle Entblindung einer Teilpopulation unbekannter Größe stattgefunden hat.</p> <p>Des Weiteren merkte der G-BA die Klärung der folgenden Aspekte an:</p> <p>5. Spezifikation der Abweichungen bei Protokollverletzern im Irbesartan-Arm bezüglich der Kategorie „Abweichungen im Studienprotokoll“</p> <p>6. Unsicherheit zur Dosierung des Studienkomparators Irbesartan</p> <p>In dieser Stellungnahme adressiert die Vifor Pharma Deutschland GmbH jegliche durch den G-BA vorgebrachten Unklarheiten bezüglich Validität und Operationalisierung der Endpunkte der Studie PROTECT sowie möglicher Verzerrungen auf Studien- und Endpunktebene.</p> <p>Die Studie PROTECT ist die erste und einzige randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase III-Stude, die im Anwendungsgebiet aktiv-kontrollierte Ergebnisse präsentiert, und gilt daher als herausragende Studie in der Indikation IgAN.</p>	<p>Des Weiteren ist anzumerken, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie PROTECT eine Monotherapie mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (Irbesartan) erhielten. Der alleinige Einsatz von Irbesartan entspricht nicht dem derzeit anerkannten Versorgungsstandard der Therapie der primären IgAN. Unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sollten Patientinnen und Patienten mit primärer IgAN zusätzlich zu der Medikation mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (wie z.B. Irbesartan) auch einen SGLT2-Inhibitor (z.B. Dapagliflozin) erhalten.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der genannten Unsicherheiten in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Vifor Pharma Deutschland GmbH zeigt auf, dass jegliche Informationen transparent in den Studienunterlagen dokumentiert sind und liefert fehlende Angaben nach. Der Auswertungszeitraum folgte definierten Kriterien. Numerische Abweichungen bei Protokollverletzungen waren technischer Natur und standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Statistische Analysen wurden methodisch angemessen eingesetzt. Eine potenzielle Entblindung für eine Teilpopulation lag nicht vor. Die Dosierung des Studienkomparators Irbesartan erfolgte leitlinien- und fachinformationskonform.</p> <p>Folglich sind die Endpunkte und Analysen der Studie PROTECT aus Sicht von Vifor Pharma Deutschland GmbH als valide und aussagekräftig anzusehen. Es liegen keine maßgeblich verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als gering anzusehen.</p>	
S. 52 Z. 16 ff	<p><b>1. Nachbeobachtung, Begleitmedikation und Folgetherapien</b> Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Es handelt sich bei der Studie PROTECT um eine doppelt-verblindete Studie, deren Verzerrungspotential in der Gesamtschau als UNKLAR bewertet wird. Die maßgeblichen Limitationen der Studie werden nachfolgend nochmal zusammengefasst und betreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Nachbeobachtung (insbesondere bis Woche 110),</li> <li>• Begleitmedikation und Folgetherapien (u. a. Standardbehandlung) [...]“</li> </ul> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>Der G-BA stellte in seiner Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) Unklarheiten zur Wiederaufnahme der Standardbehandlung heraus. Insbesondere fehlten genaue Angaben, wie viele Personen die Standardbehandlung wieder aufnahmen und welche Standardbehandlung verabreicht wurde. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH liefert an dieser Stelle die geforderten Informationen nach, um die Unklarheiten auszuräumen.</p> <p>Gemäß Studienplanung wurde nach Abbruch der Studienmedikation zu jeglichem Zeitpunkt die Standardbehandlung vor Randomisierung aufgenommen. Ein Abbruch der Studienmedikation vor Woche 110 betraf insgesamt 28 Personen (14 %) im Sparsentan-Arm und 48 Personen im Irbesartan-Arm</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>(24 %). Die angeforderten Daten zur Wiederaufnahme der Standardbehandlung zu Woche 110 (Tabelle 11 der Nutzenbewertung) werden in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergänzende Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation – Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor Woche 110</p> <table border="1" data-bbox="293 751 1151 1126"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 751 678 874">PROTECT</th> <th data-bbox="678 751 943 874">Sparsentan N=28<sup>a</sup> n (%)</th> <th data-bbox="943 751 1151 874">Irbesartan N=48<sup>a</sup> n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 874 1151 930">Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor Woche 110<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 930 678 986">Behandlung mit RAAS-Hemmern</td> <td data-bbox="678 930 943 986">18 (64,3)</td> <td data-bbox="943 930 1151 986">25 (52,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 986 678 1042">ACE-Hemmer</td> <td data-bbox="678 986 943 1042">8 (28,6)</td> <td data-bbox="943 986 1151 1042">10 (20,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1042 678 1126">ARB-Hemmer davon Irbesartan</td> <td data-bbox="678 1042 943 1126">10 (35,7) 5 (17,9)</td> <td data-bbox="943 1042 1151 1126">17 (35,4) 5 (10,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1126 1151 1198">a: Es wurden nur Patienten mit Begleitmedikation berücksichtigt, die die Studienmedikation abgesetzt haben.</p> <p data-bbox="293 1198 1151 1270">b: Gemäß Protokoll sollte bei Abbruch der Studienmedikation die Standardbehandlung vor Randomisierung wieder aufgenommen werden</p> <p data-bbox="293 1270 1151 1334">Quelle: (43), Tabelle: PT2CR_FMA0, PT2CACE_FMA0, PT2CARB_FMA0, PT2CARBI_FMA0</p>	PROTECT	Sparsentan N=28 <sup>a</sup> n (%)	Irbesartan N=48 <sup>a</sup> n (%)	Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor Woche 110 <sup>b</sup>			Behandlung mit RAAS-Hemmern	18 (64,3)	25 (52,1)	ACE-Hemmer	8 (28,6)	10 (20,8)	ARB-Hemmer davon Irbesartan	10 (35,7) 5 (17,9)	17 (35,4) 5 (10,4)	
PROTECT	Sparsentan N=28 <sup>a</sup> n (%)	Irbesartan N=48 <sup>a</sup> n (%)															
Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor Woche 110 <sup>b</sup>																	
Behandlung mit RAAS-Hemmern	18 (64,3)	25 (52,1)															
ACE-Hemmer	8 (28,6)	10 (20,8)															
ARB-Hemmer davon Irbesartan	10 (35,7) 5 (17,9)	17 (35,4) 5 (10,4)															

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Im Sparsentan-Arm nahmen 18 Studienteilnehmer (64,3 %) und 25 Studienteilnehmer im Irbesartan-Arm (52,1 %) nach Abbruch der Studienbehandlung wieder die Behandlung mit RAAS-Hemmern auf. Die Behandlung mit ACE-Hemmern wurde im Sparsentan-Arm bei 8 (28,6 %) bzw. im Irbesartan-Arm bei 10 Studienteilnehmern (20,8 %) fortgeführt. Nach Abbruch der Studienbehandlung erhielten im Sparsentan-Arm 10 Studienteilnehmer (35,7 %) und im Irbesartan-Arm 17 Studienteilnehmer (35,4 %) eine Reinduktion mit ARB-Hemmern. Von diesen Patienten mit ARB-Wiederaufnahme erhielten sowohl 5 Studienteilnehmer (17,9 %) des Sparsentan-Arms als auch 5 Studienteilnehmer des Irbesartan-Arms (10,4 %) eine Behandlung mit Irbesartan.</p> <p>In Tabelle 4 ist die Dauer der Nachbeobachtung von Studienteilnehmern, die die Studienmedikation vor Woche 110 abgebrochen haben, bis zum Ende der doppelblinden Studienphase (Woche 114) aufgeführt.</p> <p>Tabelle 4: Beobachtungsdauer vom Ende der Studienbehandlung bis zum Ende der doppelblinden Studienphase in Woche 114</p> <table border="1" data-bbox="288 1264 1149 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1264 490 1375">PROTECT</th> <th data-bbox="490 1264 752 1375">N<sup>a</sup></th> <th data-bbox="752 1264 1149 1375">MW (SD)<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	PROTECT	N <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>				
PROTECT	N <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>						

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="293 528 1151 858"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 528 1151 603">Beobachtungsdauer vom Abbruch der Studienbehandlung bis zum Ende der doppelblinden Studienphase<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 603 490 659">Sparsentan</td> <td data-bbox="490 603 754 659">28</td> <td data-bbox="754 603 1151 659">59,06 (35,21)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 659 490 715">Irbesartan</td> <td data-bbox="490 659 754 715">48</td> <td data-bbox="754 659 1151 715">54,20 (39,59)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 715 1151 858">                     a: Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Studienmedikation vor Woche 110 abgesetzt haben.                      b: Angabe in Wochen.                      Quelle: (43), Tabelle: PT2BDF_FMB0                 </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 874 1171 1121">Demnach lag die mittlere Beobachtungsdauer nach Beendigung der Gabe der Studienmedikation im Sparsentan-Arm bei 59,06 Wochen und im Irbesartan-Arm bei 54,20 Wochen. Insgesamt kam es unter Sparsentan seltener zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung als unter Irbesartan. Die Unterbrechung fand im Mittel im Sparsentan-Arm zu Woche 55 und im Irbesartan-Arm zu Woche 60 statt.</p> <p data-bbox="293 1137 1171 1281">Die Vifor Pharma Deutschland GmbH hat die fehlenden Informationen bezüglich Nachbeobachtung, Begleitmedikation und Folgetherapien, nachgeliefert und sieht daher keinen Anlass zur Einstufung eines erhöhten Verzerrungspotenzials.</p>	Beobachtungsdauer vom Abbruch der Studienbehandlung bis zum Ende der doppelblinden Studienphase <sup>a</sup>			Sparsentan	28	59,06 (35,21)	Irbesartan	48	54,20 (39,59)	a: Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Studienmedikation vor Woche 110 abgesetzt haben. b: Angabe in Wochen. Quelle: (43), Tabelle: PT2BDF_FMB0			
Beobachtungsdauer vom Abbruch der Studienbehandlung bis zum Ende der doppelblinden Studienphase <sup>a</sup>														
Sparsentan	28	59,06 (35,21)												
Irbesartan	48	54,20 (39,59)												
a: Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Studienmedikation vor Woche 110 abgesetzt haben. b: Angabe in Wochen. Quelle: (43), Tabelle: PT2BDF_FMB0														

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.53 Z. 3 ff	<p><b>2. Auswertungszeitraum der Endpunkte</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es liegen widersprüchliche Angaben zum Auswertungszeitraum vor. Im Dossier wird als Auswertungszeitraum „während der doppelt-verblindeten Studienphase“ genannt. Hier bleibt jedoch fraglich, ob damit tatsächlich bis Ende Woche 114 (siehe Abbildung 1) oder Ende Woche 110 gemeint ist.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) merkte der G-BA Unklarheiten bezüglich des Auswertungszeitraums an. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH erläutert daher die jeweiligen Bezugszeiträume, die im Dossier Anwendung fanden.</p> <p>Bei der Studie PROTECT handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Sie gliedert sich in zwei Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doppelt-verblindete Studienphase (114 Wochen)</li><li>• OLE-Studienphase (bis zu 156 Wochen)</li></ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die <b>Studienphase</b> von 114 Wochen setzt sich aus einer 110-wöchigen aktiv-kontrollierten <b>Behandlungsphase</b>, in der die Studienmedikation eingenommen wird, und einer 4-wöchigen Studienphase, in der die Studienteilnehmer anstelle der Studienmedikation ihre ursprüngliche Medikation vor Studienbeginn erhalten, zusammen. Die Analysezeitpunkte für Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsendpunkte wurden im Dossier durch die Formulierung <b>Behandlungsphase</b> vs. <b>Studienphase</b> kenntlich gemacht. Im Dossier wurden diese Begrifflichkeiten Studien- und Behandlungsphase an einigen Stellen jedoch nicht konsistent verwendet. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH bittet darum, an dieser Stelle folgende Erläuterung zu berücksichtigen: Gemäß Studienunterlagen wurden die Wirksamkeitsendpunkte (Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der Proteinurie bzw. eGFR, Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5, systemische immunsuppressive Therapie, Hospitalisierungen, sowie Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)) zu Woche 110 (Ende der doppelt-verblindeten <b>Behandlungsphase</b>) ausgewertet, während die Verträglichkeitsendpunkte, inklusive Todesfälle, zu Woche 114 (Ende der doppelt-verblindeten <b>Studienphase</b>) analysiert wurden. Somit ist hier zwischen der aktiv-kontrollierten <b>Behandlungsphase</b> (Woche 1-110) und der gesamten doppelt-verblindeten <b>Studienphase</b></p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Woche 1-114), welche auch die 4-wöchige Studienphase nach Absetzen der Studienmedikation und Wiederaufnahme der ursprünglichen Medikation umfasst, zu unterscheiden.</p> <p>Die Angaben zu den Analysezeiträumen wurden ergänzend zum Dossier nochmals erläutert. Daraus ergibt sich aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH kein Anlass für die Einstufung eines erhöhten Verzerrungspotenzials.</p>	
<p>S. 43 Z. 15 ff  S. 44 Z. 1 f</p>	<p><b>3. Fehlende Adjustierung von Effektschätzern</b></p> <p>Zitate aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte ESRD und Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 herangezogen. Für die Randomisierungsstrata <b>adjustierte Effektschätzer und p-Werte liegen nicht vor.</b> Eine Begründung, warum keine Adjustierung erfolgte, wurde nicht vorgelegt.“</i></p> <p><i>„Für die Sicherheitsendpunkte liegen nur <b>unadjustierte Effektschätzer</b> vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>Weiterhin bemerkte der G-BA, dass für Sicherheitsendpunkte, die Progression der Nierenerkrankung (ESRD, Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5) und Hospitalisierungen lediglich unadjustierte Effektschätzer vorliegen. Nachfolgend ergänzt die Vifor Pharma</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschland GmbH eine Erläuterung für den angemessenen Einsatz dieser Analysemethodik.</p> <p>Für dichotome Analysen wurde die bei Nutzendossiers übliche Herangehensweise für die Berechnung der Kenngrößen des relativen Risikos (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) gewählt. Diese Analyse erfolgte unstratifiziert, da dies über alle dichotomen Endpunkte – sowohl für Hauptanalysen als auch Subgruppen hinweg – statistisch einheitliche und robuste Ergebnisse produziert und damit einen einheitlichen Bewertungsmaßstab für eine Nutzenbewertung darstellt. Ein modellbasierter Ansatz, der adjustierte Schätzer generiert, führt in einer binären Analyse nicht selten zu nicht-berechenbaren Effektschätzern. Diesen Effekt kann man im vorliegenden Dossier u. a. bei den Subgruppenanalysen der zugehörigen Time-to-Event-Analysen beobachten.</p> <p>Die Anwendung unadjustierter Effektschätzer in einer randomisierten Studie führt grundsätzlich nicht zu einem verzerrten Ergebnis. In der Analyse der vorliegenden Studie PROTECT wird dies gestützt durch eine vergleichbare Verteilung der Stratifizierungsfaktoren zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund der Stratifizierung der Randomisierung. Zudem zeigen die adjustierten TTE-Analysen ähnliche Ergebnisse zu den dichotomen Analysen. Auch die Überprüfung der zugehörigen Subgruppen, die</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Randomisierungsstrata widerspiegeln, zeigen keine Interaktion. Folglich liefern die Daten aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH keinen Hinweis auf eine potenzielle Verzerrung aufgrund fehlender Adjustierung.</p>	
<p>S. 43 Z. 15 ff</p>	<p><b>4. <i>Potenzielle Entblindung einer Teilpopulation unbekannter Größe</i></b></p> <p><i>„Bei Patientinnen und Patienten, deren Standardbehandlung bis zum Tag vor der Randomisierung mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie erfolgte und bei denen darauffolgend im Irbesartanarm ein ähnliches bzw. im Sparsentanarm ein abweichendes Nebenwirkungsprofil auftrat, ist zudem eine Entblindung denkbar. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass bei Personen, die zuvor stabil mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie behandelt wurden, von einer grundsätzlichen Verträglichkeit ggü. Irbesartan auszugehen ist. Das potentielle Entblindungsrisiko gilt auch für das Prüfpersonal, das die medizinische Vorgeschichte und die Verträglichkeit (u. a. im Rahmen der Titrationsphase) prüft.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA sieht in der Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) ein mögliches Entblindungsrisiko sowohl für eine Teilpopulation der Studienteilnehmer als auch für das Prüfpersonal. Bei der betreffenden Teilpopulation handelt es sich um Patienten, deren Standardbehandlung bis zum Tag vor der Randomisierung mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie erfolgte und bei denen darauffolgend im Irbesartan-Arm ein ähnliches bzw. im Sparsentan-Arm ein abweichendes Nebenwirkungsprofil auftrat, und daher möglicherweise eine Entblindung denkbar wäre. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH sieht die Anmerkung für eine potenzielle Verzerrung als unbegründet und erläutert dies nachfolgend.</p> <p>Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass 18 Studienteilnehmer (9 %) im Irbesartan-Arm und 25 Studienteilnehmer (12 %) im Sparsentan-Arm vor Studieneintritt eine Irbesartan-Therapie erhalten haben. Da es sich insgesamt um einen geringen Anteil an Irbesartan-vorbehandelten Patienten handelt, der zudem ausgewogen auf beide Studienarme verteilt ist, kann eine Verzerrung ausgeschlossen werden.</p> <p>Darüber hinaus zeigt die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte ein weitestgehend vergleichbares Nebenwirkungsprofil für beide Behandlungsarme. Folglich gibt es keine Hinweise, dass eine Vortherapie durch Irbesartan zu einer</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilentblindung von Studienteilnehmern oder des behandelnden Personals führte.</p> <p>Aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH kann die potenzielle Entblindung einer Teilpopulation und damit ein negativer Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgeschlossen werden.</p>	
S. 31 Tab. 7 Fußnote 2	<p><b>5. Protokollverletzungen</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Bezogen auf die Kategorie „Abweichungen im Studienablauf“ wurden im Irbesartanarm etwa 18 Prozentpunkte mehr wesentliche Protokollverletzungen als im Sparsentanarm berichtet. Es fehlen Angaben, um welche Abweichungen es sich hierbei handelt, sodass keine abschließende Einschätzung erfolgen kann, ob diese ggf. einen verzerrenden Einfluss haben.“</i></p> <p><b>Position der Vifor Pharma Deutschland GmbH</b></p> <p>Dem G-BA fehlen in der Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) Gründe für wesentliche Protokollverletzungen in der Kategorie „Abweichungen im Studienverlauf“, da diese mit einer Differenz von 18 % öfter im Irbesartan-Arm als im Sparsentan-Arm auftraten. Dadurch kann der G-BA keine abschließende Einschätzung eines potenziell verzerrenden Aspektes treffen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kategorien der wesentlichen Protokollverletzungen sind im Studienbericht transparent dokumentiert. Gründe für „Abweichungen im Studienverlauf“ sind den patientenindividuellen Daten zu entnehmen und können als prozedurale oder technische Fehler zusammengefasst werden. Beispiele sind u. a. ein familiärer Notfall, Medikamentenfläschchen wurden nicht zurückgegeben, Waage in der Ambulanz war nicht kalibriert. Die Protokollverletzungen aus der Kategorie „Abweichungen im Studienverlauf“ stehen somit in keinem Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikamentes.</p> <p>Aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH kann daher eine Verzerrung aufgrund von numerischen Unterschieden bei Protokollverletzungen ausgeschlossen werden.</p>	
S. 31 Tab. 7 Fußnote 4 S. 39 Tab. 11 Fußnote 3	<p><b>6. Dosierung mit Irbesartan</b></p> <p>Zitate aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Trotz der Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis mit ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie vor Randomisierung mussten die Studienteilnehmenden eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. In der Studie startete die Behandlung bzw. Titration im Irbesartanarm mit einer Anfangsdosis von 150 mg täglich und wurde</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nach 2 Wochen auf 300 mg täglich erhöht (siehe Tabelle 3). Dies entspricht nicht einer fachinformationskonformen Dosierung, sondern umfasst eine potentielle Überdosierung/ -therapie. Zusätzlich besteht im Irbesartanarm bis zur geplanten Hochdosierung das Risiko einer therapeutischen Unterversorgung, da die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien vor Studienbeginn mit einer maximal verträglichen Dosis eines RAAS-Hemmers behandelt wurden. Es ist möglich, dass dieses Risiko auch für den Sparsentanarm gilt.“</i></p> <p><i>„Die Dauer der Behandlung mit anfänglicher/reduzierter Dosis wird berechnet als (Datum der letzten anfänglich/ reduzierten Dosis - Datum der ersten anfänglich/reduzierten Dosis) +1) / 7 während der doppelt-verblindeten Studienphase. Für Personen, die die Zieldosis an Tag 1 erhalten haben, wurde die Dauer auf 0 gesetzt. Es ist unklar, wie viele Personen dies betraf. Gemäß Charakterisierung der Intervention in Tabelle 3 war eine Zieldosierung ab Tag 1 in der Studie nicht vorgesehen.“</i></p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari™) an, dass die Dosis der aktiven Kontrolle Irbesartan keinem fachinformationskonformen Dosierungsvorgehen folgt und gegebenenfalls eine Überdosierung bzw. eine therapeutische Unterversorgung der Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der doppelblinden Studienphase vorlag. Die Vifor Pharma Deutschland GmbH stimmt der Einschätzung des G-BA nicht zu und erläutert nachfolgend die leitlinien- und fachinformationskonforme Verabreichung von Irbesartan in der Studie PROTECT.</p> <p>Laut KDIGO-Leitlinie wird für Patienten mit IgAN und einer Proteinurie von &gt; 0,5 g/Tag die Behandlung mit einer maximal verträglichen Dosis eines ARB oder ACE-Hemmers als Teil der Erstbehandlung empfohlen (4). Dadurch lässt sich unter anderem ein erhöhter Blutdruck, ein charakteristisches Symptom der IgAN, behandeln. Der in der PROTECT Studie gewählte Komparator Irbesartan ist ein AT<sub>1</sub>R-Blocker und der Klasse der ARB zuzuordnen. Innerhalb der Klasse der ARB besitzt Irbesartan eine der höchsten Bioverfügbarkeiten und weist außerdem eine nahezu lineare Dosisreaktion mit einem Plateau bei 300 mg auf (44).</p> <p>Die Studie PROTECT ist eine aktiv-kontrollierte Studie, die die höchstmögliche verträgliche Dosis von Sparsentan einsetzt. Der Vergleich mit der aktiven Kontrolle Irbesartan wurde daher ebenfalls auf dem Niveau der höchstmöglichen verträglichen und maximal zulässigen Dosis angesetzt. Gemäß Fachinformation entspricht dies 300 mg Irbesartan pro Tag (45). Zudem stellt die höchstmögliche Dosierung von 300 mg die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung von Nierenerkrankungen dar. Von</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Überdosierung ist in der Studie PROTECT daher nicht auszugehen.</p> <p>Da in der Studie PROTECT eine zweiwöchige Titrierungsphase mit anfänglich 150 mg Irbesartan vorgesehen ist, vermutet der G-BA für die Irbesartan-vorbehandelten Studienteilnehmer eine therapeutische Unterversorgung. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass lediglich 18 Patienten (9 %) im Irbesartan-Arm vorher bereits eine Irbesartan-Therapie erhalten hatten. Der überwiegende Teil der Studienteilnehmer erhielt vorab kein Irbesartan, sondern andere Medikamente in maximal tolerabler Dosis.</p> <p>Der Zustand einer potenziellen therapeutischen Unterversorgung umfasste insgesamt lediglich zwei Wochen und somit einen Zeitraum, der bei einer Behandlungsphase von insgesamt 110 Wochen zu vernachlässigen ist. Da es sich insgesamt um einen geringen Anteil an Irbesartan-vorbehandelten Patienten im Irbesartan-Studienarm handelt, welche nur eine kurzzeitige potenzielle Unterversorgung mit Irbesartan erfahren haben, ist von keinem bedeutenden verzerrenden Effekt auszugehen.</p> <p>Im Zusammenhang mit der Exposition der Studienmedikation merkte der G-BA an, dass unklar sei, wie viele Personen die</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zieldosis der Studie (300 mg Irbesartan bzw. 400 mg Sparsentan) bereits an Tag 1 erhalten. Anhand der Studiendaten wurde ermittelt, dass innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsstart insgesamt 3 Patienten im Irbesartan-Arm und 1 Patient im Sparsentan-Arm bereits die volle Studiendosis erhalten haben. Lediglich ein Patient des Irbesartan-Arms erhielt die volle Studiendosis ab Tag 1 (siehe Listing PL2LRD_FML, (43)).</p> <p>Verzerrende Effekte durch den Erhalt der vollen Studiendosis an Tag 1 können demnach aus Sicht der Vifor Pharma Deutschland GmbH als gering betrachtet werden.</p> <p><b>Gesamtfazit zur Validität und Aussagekraft der Studie sowie zum Verzerrungspotenzial</b></p> <p>Aus Sicht von Vifor Pharma Deutschland GmbH sind die Endpunkte und Analysen der Studie PROTECT als valide und aussagekräftig anzusehen. Es liegen keine maßgeblich verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als <b>gering</b> anzusehen.</p>	

Stellungnehmer: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abkürzungsverzeichnis            ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; AT<sub>1</sub>R: Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor; CKD: Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease); DEARA: dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease); ET: Endothelin; ETAR: Endothelin-Typ-A-Rezeptor; EU: Europäische Union; FDA: US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration); g: Gramm; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gemeinschaft mit beschränkter Haftung; ggf.: gegebenenfalls; ggü.: gegenüber; GN: Glomerulonephritiden; HR: Hazard Ratio; IgAN: Immunglobulin A-Nephropathie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; i. V. m.: in Verbindung mit; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Milliliter; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (kategoriale Analysen)/ mit vorhandenen Werten (stetige Analysen); N: Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation; OLE: Open-Label-Extension; OR: Odds Ratio; RAAS: Renin-Angiotensin- Aldosteron-System; RaDaR: National Registry of Rare Kidney Diseases; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGB V: Sozialgesetzbuch V; Tab.: Tabelle; TESTING: Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global; TTE: Time-To-Event; u. a.: unter anderem; UP/C: Urin-Protein/Kreatinin (Urine Proteine/Creatinine); VerFO: Verfahrensordnung.</p>		

## Literaturverzeichnis

1. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Sparsentan. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2024. 2024.
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Sparsentan (primäre Immunglobulin-A-Nephropathie) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2024.
3. Sommerer C. IgA-Nephropathie: Pathogenese, Klinik und Therapie. Hessisches Ärzteblatt. 2020;6:340-346.
4. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. 2021;100(4S):S1-S276.
5. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2018;33(5):763-777.
6. Lee H, Hwang JH, Paik JH, Ryu HJ, Kim DK, Chin HJ, et al. Long-term prognosis of clinically early IgA nephropathy is not always favorable. BMC Nephrology. 2014;15:94.
7. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(12):3177-3183.
8. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY (IgAN) AND IMMUNOGLOBULIN A VASCULITIS (IgAV). PUBLIC REVIEW DRAFT. AUGUST 2024. 2024.
9. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. J Nephrol. 2005;18(5):503-512.
10. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2023;18(6):727-738.
11. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36 for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. BMC Nephrology. 2019;20(1):112.
12. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. Lancet. 2024;403(10433):1279-1289.
13. NKF (National Kidney Foundation Inc.). The Voice of the Patient. Externally-Led Patient-Focused Drug Development Meeting on IgA Nephropathy (Report). 2020.
14. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017;389(10075):1238-1252.
15. Barratt J, Feehally, J. IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(7):2088-2097.
16. Calliditas Therapeutics AB. SMPC Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung [Stand: Juli 2022]. 2022.

17. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-Nutzenverordnung, Beratungsanforderung 2024-B-193. 2024.
18. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.7.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Kinpeygo - Budesonid" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2022.
19. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4):753-779.
20. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2010;31(6):541-550.
21. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2014;86(5):896-904.
22. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10417):2077-2090.
23. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(11):2745-2754.
24. Thompson A, Carroll K, A. Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(3):469.
25. Stamellou E, Nadal J, Hendry B, Mercer A, Seikrit C, Bechtel-Walz W, et al. Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clinical kidney journal*. 2024;17(8):sfae230.
26. EMA (European Medicines Agency). Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 2017.
27. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sparsentan (Filspari™) Modul 4 A Sparsentan wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  g/g). Stand: 31.07.2024. 2024.
28. Heerspink HJL, Tesar V, Komers R, Hendry BM, Preciado P, Murphy E, et al. Implications of Proteinuria Remission on Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Trajectory in Patients with IgA Nephropathy in the PROTECT Trial: FR-PO872. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(10S):10.1681/ASN.2024r1686pe1640qy.
29. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024.
30. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(51-52):849-854.
31. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The

- TESTING Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2017;318(5):432-442.
32. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225-2236.
  33. Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney International*. 2010;77(6):543-549.
  34. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
  35. Travele Therapeutics Announces Full FDA Approval of FILSPARI® (sparsentan), the Only Non-Immunosuppressive Treatment that Significantly Slows Kidney Function Decline in IgA Nephropathy. September 5, 2024 [press release]. 2024.
  36. Travele Therapeutics Inc. Full Double-Blind Confirmatory Clinical Study Report Addendum 1. 2024.
  37. Lafayette RA, Reich HN, Stone AM, Barratt J. One-Year estimated GFR Slope Independently Predicts Clinical Benefit in Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney international reports*. 2022;7(12):2730-2733.
  38. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology*. 2018;29(1):317-325.
  39. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept. 2016.
  40. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) 2019.
  41. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum 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) Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). 2022.
  42. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-Nutzenverordnung, Beratungsanforderung 2022-B-225. 2022.
  43. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Statistische Nachberechnungen zur Stellungnahme von Sparsentan (Filspari™) zur Studie PROTECT. 2024.
  44. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54.
  45. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Irbesartan-CT 75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	15. November 2024
Stellungnahme zu	Sparsentan / Filspari™
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2024 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sparsentan (Anwendungsgebiet: Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g)) veröffentlicht (1). Als pharmazeutischer Hersteller von Medikamenten u.a. zur Therapie rheumatologisch-nephrologischer Erkrankungen, möchte die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche), die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet forscht, Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Sparsentan nehmen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53  S. 19	<p>In seinem Dossier legt der pU für die Endpunktkategorie „Morbidity“ Daten zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), sowie Daten zur Progression der Nierenerkrankung (Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) oder Eintritt des Todes, sowie Erreichen eines chronischen Nierenversagens (CKD-Stadien 4 oder 5) und die Vermeidung der Notwendigkeit einer Therapie mitsystemischen Immunsuppressiva, das Auftreten von Hospitalisierungen und EQ-5D VAS-basierte Messungen vor (1, 2).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA allerdings nur die Ergebnisse zu den Endpunkten ESRD und Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 heran. Der Endpunkt <b>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR</b>, wird für die Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Dies begründet der G-BA damit, dass der Endpunkt ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern erfasst (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefug dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die IgAN ist eine chronische Entzündungserkrankung der Nieren, bei der es aufgrund einer autoimmunologisch bedingten Entzündungsreaktion zu einer Zerstörung renaler Glomeruli kommt. Der glomeruläre Funktionszustand wird seit vielen Jahren im Versorgungskontext anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bewertet, die einen verlässlichen Messparameter und den zentralen klinisch relevanten Parameter zur Bewertung der Nierenfunktion darstellt (3). Die eGFR bildet daher auch die Grundlage zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz in den gängigen Leitlinien (4). Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, weshalb der G-BA das Erreichen der CKD-Stadien 4-5 bzw. einer terminalen Niereninsuffizienz, nicht aber der dieser Einteilung zugrundeliegende eGFR als patientenrelevanten Endpunkt anerkennt.</p> <p>Auch die differenzierte Betrachtung der eGFR im Kontext von Empfehlungen und Leitlinien legt nahe, dass sich diese aufgrund seiner testmethodischen Eigenschaften unabhängig vom renalen Funktionsniveau (CKD-Stadien) als patientenrelevanter Endpunkt eignet: In einem wissenschaftlichen Workshop der FDA und der National Kidney Foundation (NKF) wurde der Zusammenhang</p>	<p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen der Änderung der eGFR-Slope mit dem Fortschreiten von chronischen Nierenerkrankungen untersucht. Die Ergebnisse des Workshops bestätigen, dass eine verringerte Nierenfunktion mit einer entsprechend verringerten eGFR einhergeht und somit als surrogater Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Therapien in Bezug auf deren Verzögerung des Fortschreitens einer Niereninsuffizienz herangezogen werden können (5, 6).</p> <p>Auch der in der Leitlinie empfohlene Risikoprognoserechner nutzt die eGFR als Surrogatmarker, zur Vorhersage des Fortschreitens der IgA-Nephropathie zum Zeitpunkt der Diagnostik mittels Nierenbiopsie (4, 7). Die Nutzung der eGFR wird hierbei ebenfalls auf die bestätigte Korrelation zwischen der Verringerung der eGFR mit einer schlechteren Prognose für die Entwicklung der Nierenfunktion im klinischen Verlauf begründet (4, 7).</p> <p>Endpunkte, die auf einer <b>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR</b> operationalisiert sind, bilden somit die Grundlage zur Bewertung des Verlaufs der Nierenfunktion im Rahmen einer IgA-Nephropathie. Daher sind aus Sicht von Roche alle eGFR-basierten Endpunkte als patientenrelevant anzusehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Sparsentan, 2024.
2. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sparsentan (Filspari™) Modul 4A, 2024.
3. Paul E. Stevens, Adeera Levin, and for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-830, 2013.
4. KDIGO. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, 2021.
5. Andrew S. Levey, Ron T. Gansevoort, Josef Coresh, Lesley A. Inker, Hiddo L. Heerspink, Morgan E. Grams. A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agen. *Am J Kidney Dis.* 75(1), 2019.
6. Thompson A, Smith K, Lawrence J. Change in Estimated GFR and Albuminuria as End Points in Clinical Trials: A Viewpoint From the FDA. *Am J Kidney Dis*; 75(1):4–5, 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.007.
7. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu Z-H, Suzuki Y, Matsuzaki K et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med*; 179(7):942–52, 2019. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.

### 5.3 Stellungnahme der Stadapharm GmbH

Datum	19.11.2024
Stellungnahme zu	Sparsentan / Filspari
Stellungnahme von	STADAPHARM GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Behandlungsstandard der IgAN</b></p> <p>Immunglobulin A Nephropathie (IgAN) ist eine Erkrankung der Niere, die durch Ablagerungen von Immunglobulin A (IgA) Antikörpern in den Glomeruli bedingt ist [1]. Sie stellt einen der häufigsten Gründe für die chronische Niereninsuffizienz (CKD; chronic kidney disease) und Nierenversagen dar [1].</p> <p>Bis zum Jahr 2021 bestand die Standardbehandlung der IgAN in erster Linie in der Blutdruckkontrolle, einer Blockade des Renin-Angiotensin-System (RAS) mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEi) und/oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB), sowie Veränderungen des Lebensstils und dem Management des kardiovaskulären Risikos [2]. Für Patienten, die weiterhin einem hohen Risiko einer Krankheitsprogression ausgesetzt waren, sollte eine 6-monatige Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden in Betracht gezogen werden [2].</p> <p>Seit der Erstellung der KDIGO-Leitlinie im Jahr 2021 hat sich die Versorgungssituation der IgAN-Patienten durch die Zulassung von Kinpeygo (targeted-release Budesonid, auch unter dem Namen der Studienmedikation Nefecon bekannt), dem Einsatz der Inhibitoren des Natrium-Glucose-Kotransporters 2 (SGLT2i) für CKD-Patienten und der Zulassung von Filspari (Sparsentan) stark verbessert.</p> <p>Im August 2024 wurde deshalb der Entwurf der aktualisierten KDIGO-Leitlinie veröffentlicht [1]. Die neue Leitlinie betont die Bedeutung der Immunologie als Schlüsselfaktor bei der Behandlung der IgAN und legt nahe, dass bei der Behandlung primär die immunologischen Aspekte berücksichtigt werden sollten, bevor die resultierenden Aspekte der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischen Nierenerkrankung behandelt werden. In diesem Kontext erfolgt die wichtigste Änderung im Vergleich zur KDIGO-Leitlinie von 2021 durch die Unterteilung der Therapieoptionen in das "Management der IgAN-spezifischen Treiber des Nephronenverlustes" und das "Management der generischen Antwort auf den IgAN-spezifischen Nephronenverlust" (Abbildung 1) [1]. Dabei zählen die vorherigen Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie (Blutdruckkontrolle, RAS-Blockade, Veränderungen des Lebensstils und Management des kardiovaskulären Risikos), sowie SGLT2i und Sparsentan zum Management der generischen Antwort auf den IgAN-spezifischen Nephronenverlustes [1]. Im Gegensatz dazu wird Kinpeygo als kausale Behandlungsmöglichkeiten zum Management der IgAN-spezifischen Treiber des Nephronenverlustes empfohlen [1]. Kinpeygo enthält den Wirkstoff Budesonid, der mithilfe einer speziellen Kapseltechnologie gezielt im distalen Ileum freigesetzt wird (targeted-release) [3]. Dieser Bereich des Darms ist bedeutsam, da er als Ursprungsort der zugrundeliegenden Krankheit gilt. Die dort angesiedelten Peyer'schen Plaques, Lymphfollikel innerhalb der Darmschleimhäute, sind für die Produktion der galaktosedefizienten IgA-Antikörper (gd-IgA) verantwortlich, welche der Erkrankung ihren Namen geben [4]. Durch die hohe lokale Konzentration des Wirkstoffs am Zielort kann Kinpeygo direkt an der Quelle agieren und verringert effektiv die Produktion von gd-IgA [4, 5]. Da aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effekts von Budesonid maximal 10 % des Wirkstoffes die systemische Zirkulation erreichen [3], werden auch die systemischen Nebenwirkungen minimiert weshalb Kinpeygo i. d. R. gut verträglich ist [6-8]. Aufgrund der Wirksamkeit und des günstigen Nebenwirkungsprofils soll Kinpeygo bei allen IgAN-Patienten mit einem Risiko eines progressiven Nierenversagens bevorzugt verwendet werden [1]. Eine systemische</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit Glucocorticoiden ist nur durchzuführen, wenn eine Behandlung mit Kinpeygo nicht zur Verfügung steht [1]. Kinpeygo ist seit Mai 2022 auf dem deutschen Markt erhältlich und gilt daher als Standardtherapie in Deutschland.</p> <div data-bbox="168 662 1086 1093" data-label="Diagram"> <pre> graph TD     Root[IgAN at risk of progressive kidney function loss] --&gt; A[Manage the IgAN-specific drivers for nephron loss]     Root --&gt; B[Manage the generic response to IgAN-induced nephron loss]          A --&gt; A1[Reduce pathogenic forms of IgA and IgA immune complex formation]     A --&gt; A2[Reduce glomerular inflammation]          B --&gt; B1[Blood pressure control]     B --&gt; B2[Reduce glomerular hyperfiltration and the impact of proteinuria on the tubulointerstitium]     B --&gt; B3[Cardiovascular risk reduction]          A1 --- I1[NEFECON]     A2 --- I2[Systemic glucocorticoids]          B1 --- I3[Lifestyle modification]     B1 --- I4[RASI]     B1 --- I5[SGLT2i]          B2 --- I6[Sparsentan]          A --- G1[Mycophenolate mofetil]     A --- G2[Hydroxychloroquine]     A --- G3[Tonsillectomy]          subgraph Drivers [Drivers for nephron loss]         A         B     end          subgraph Goals [Treatment goals]         A1         A2         B1         B2         B3     end          subgraph Interventions [Interventions with efficacy reported in clinical trials across populations]         I1         I2         I3         I4         I5         I6     end          subgraph Geographic [Geographic practice variation (see Figure 4)]         G1         G2         G3     end             </pre> </div> <p><b>Figure 3   Treatment targets in immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and available to-date approved treatment options.</b> *Measures to reduce glomerular hyperfiltration and the impact of proteinuria on the tubulointerstitium, using singly or in combination, renin-angiotensin system (RAS) blockade or dual endothelin angiotensin receptor antagonism (DEARA), and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition (SGLT2i). RASi, renin-angiotensin system inhibitors.</p> <p>Abbildung 1: Aktualisierte Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie 2024 (Entwurfsversion). Anmerkung: Kinpeygo wird in der Abbildung als Nefecon bezeichnet. Quelle: [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkungen zu Modul 3 des Sparsentan Dossiers</b></p> <p>Bezüglich der Behandlung mit Kinpeygo ist anzumerken, dass es sich, anders als in Modul 3 Kapitel 3.2.2 des Dossiers zu Sparsentan beschrieben, nicht um eine dauerhafte, chronische Behandlung handelt [9]. Gemäß der Fachinformation von Kinpeygo umfasst der Behandlungszyklus 9 Monate [3]. Eine Wiederholung des Zyklus ist nach Ermessen des Arztes möglich [3]. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass der Behandlungseffekt einer Behandlung über 9 Monate mindestens über zwei Jahre anhält [7].</p> <p>Der 9-monatige Behandlungszyklus von Kinpeygo wurde in den zwei randomisiert-kontrollierten Studien NEFIGAN [8] und NeflgArd [6, 7] erprobt und führt nachweislich zu einer langfristigen Verlangsamung der Krankheitsprogression, die auch ein [6, 8] bzw. zwei Jahre [7] nach Beginn des 9-monatigen Behandlungszyklus statistisch signifikant zugunsten von Kinpeygo ist. Beide Studien verglichen Kinpeygo mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie mit optimierter RAS-Blockade [6-8]. Gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zeigten die IgAN-Patienten nach 9-monatiger Behandlung mit Kinpeygo selbst nach zwei Jahren 50 % weniger Nierenfunktionsverlust im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Abbildung 2) [7]. So beträgt die absolute Veränderung der eGFR nach zwei Jahren im Vergleich zu Baseline -6,11 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> [95 % KI: -8,04; -4,11] für Kinpeygo und -12,00 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> [95 % KI: -13,76; -10,15] für Placebo [7]. Umgerechnet auf die jährliche eGFR-Reduktion beträgt dies -3,06 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr für Kinpeygo und -6,00 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr für Placebo, entsprechend einer statistisch signifikanten Differenz von 2,95 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr [95 % KI: 1,67; 4,58], p&lt;0,0001 [7]. Auch die Ausscheidung von Proteinen im Urin</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

gemessen an der Urin-Protein-zu-Kreatinin-Ratio (UPCR) ist zugunsten von Kinpeygo selbst nach zwei Jahren weiterhin um 30 % mehr reduziert (Veränderung zu Baseline: Kinpeygo -30.7 % vs. Placebo - 1.0 %) [7].

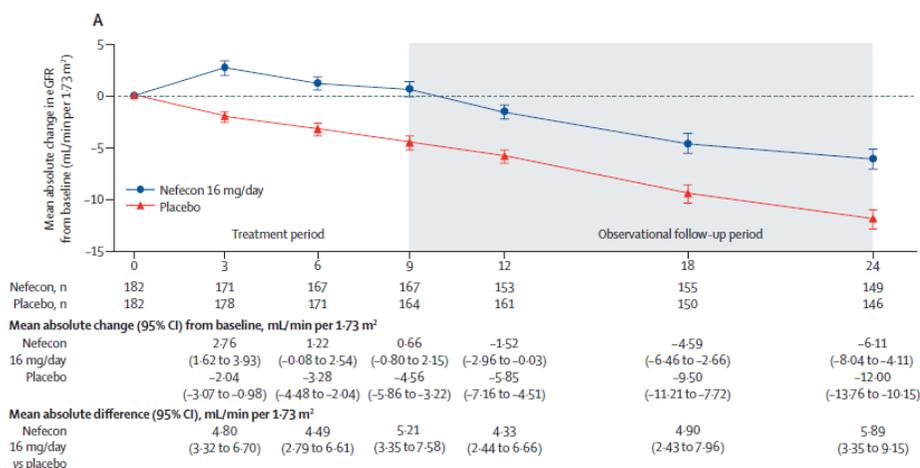


Abbildung 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Kinpeygo (Nefecon) vs. Placebo in der Studie NeflgArd gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Die Patienten erhielten Kinpeygo oder Placebo zusätzlich zu Standard of Care bestehend aus Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) und/oder Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE). Quelle: [7]

In einem erneuten, 9-monatigen Behandlungszyklus mit Kinpeygo im Rahmen der NeflgArd-OLE (Open-Label-Extension Studie, NCT04541043) wurde gezeigt, dass Kinpeygo auch bei wiederholter Gabe wirksam und gut verträglich ist [10]. Die Patientenpopulation, die bereits einen ersten Therapiezyklus im Rahmen der NeflgArd-Studie absolvierte, wies einen durchschnittlichen

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenfunktionsverlustverlust – gemessen an der eGFR – von nur 1,28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf [10]. Auch die Proteinausscheidung im Urin gemessen an der UPCR wurde in dieser Gruppe um -33 % reduziert [10].</p> <p>In Modul 3 Kapitel 3.2.2 hinsichtlich der Wirksamkeit von Kinpeygo werden lediglich Ergebnisse einer schwedischen Kohortenstudie auf niedrigem Evidenzniveau dargestellt, die gemäß den Angaben aus Modul 3 eine 23%-ige Senkung der Urin-Albuminausscheidung und „je nach Berechnungsmethode einen moderaten oder keinen Effekt [bei dem Abfall der eGFR] demonstrierte“ [9]. Es gilt zu beachten, dass trotz der niedrigen Anzahl von 16 Teilnehmern statistisch signifikante Ergebnisse bei der Analyse der Urin-Albuminausscheidung erzielt wurden und auch eine Stabilisierung der eGFR, wie in der Kohortenstudie beobachtet [11], bereits als Behandlungserfolg einzustufen ist. Ebenso entsprach die Dosierung von Kinpeygo in der schwedischen Kohortenstudie mit 8 mg/Tag für 6 Monate nicht der Fachinformation (16 mg/Tag für 9 Monate) [3] und aufgrund der geringeren Dosierung ist eine Unterschätzung der Wirksamkeit möglich. Die schwedische Kohortenstudien war darauf ausgelegt, die Dosis-Wirkungsbeziehung zu untersuchen. Bei der Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit von Kinpeygo müssen primär die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien berücksichtigt werden.</p> <p>Modul 3 Kapitel 3.2.2 führt zudem aus, dass es bei der Behandlung mit Kinpeygo zu Nebenwirkungen kommt, die denen der systemischen Glucocorticoidbehandlung ähneln [9]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei dem Wirkstoff Budesonid ebenfalls um ein Glucocorticoid handelt. Im Gegensatz zu anderen Glucocorticoid-Präparaten ermöglicht Kinpeygo jedoch aufgrund seiner targeted-</p>	

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>release Formulierung eine gezielte, topische Wirkung im distalen Ileum [3]. Bei oraler Verabreichung werden maximal 10 % Budesonid resorbiert [3]. Diese 10 % sind für mögliche Nebenwirkungen verantwortlich. Da die Menge des resorbierten Budesonids durch die spezielle targeted-release Formulierung im Vergleich zu systemischen Glucocorticoiden jedoch reduziert ist, sind auch die Nebenwirkungen dementsprechend schwächer ausgeprägt. Eines der Hauptprobleme bei systemischen Glucocorticoiden stellen Infektionen aufgrund der immunsupprimierenden Wirkung dar. So wurden in den Studien zu systemischen Glucocorticoiden gehäuft schwere Infektionen, teilweise mit Todesfolge, verzeichnet [12, 13] und auch nach Dosisreduktion wurde weiterhin eine erhöhte Anzahl an Infektionen beobachtet [12]. Im Gegensatz dazu war Kinpeygo in den Zulassungsstudien gut verträglich und es wurde keine Häufung von (schwerwiegenden) Infektionen festgestellt [6-8]. Die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse von Kinpeygo war mild oder moderat und reversibel (Abbildung 3) [6, 7]. Zudem waren die auftretenden unerwünschten Ereignisse auch in der 15-monatigen Beobachtungsphase nach dem 9-monatigen Behandlungszyklus zwischen der Kinpeygo-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar, sodass hier nicht von einer Häufung Glucocorticoid-abhängiger Nebenwirkungen auszugehen ist (Abbildung 3) [7]. Auch die NeflgArd-OLE ergab keine neuen Sicherheitssignale [10].</p>	

	9-month treatment period*		15-month observational follow-up period†	
	Nefecon 16 mg/day (n=182)	Placebo (n=182)	Nefecon 16 mg/day (n=175)‡	Placebo (n=174)‡
All treatment-emergent adverse events	159 (87%)	125 (69%)	127 (73%)	124 (71%)
Mild	93 (51%)	75 (41%)	62 (35%)	73 (42%)
Moderate	57 (31%)	46 (25%)	49 (28%)	43 (25%)
Severe	9 (5%)	4 (2%)	16 (9%)	8 (5%)
Any treatment-emergent serious adverse events	18 (10%)	9 (5%)	14 (8%)	14 (8%)
Any treatment-related treatment-emergent serious adverse events	4 (2%)	4 (2%)	0	1 (1%)
Any treatment-emergent adverse events leading to death	1 (1%)	0	1 (1%)	0
Any treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study treatment	17 (9%)	3 (2%)	NA	NA

Data are number of patients (%). NA=not applicable. \*Includes adverse events that started or worsened during treatment, up to 14 days (inclusive) after the last treatment dose (ie, the last dose the patient received including the tapering period, regardless of treatment duration). Five patients (two in the Nefecon group and three in the placebo group) did not start study treatment. †Includes adverse events that started more than 14 days after the last treatment dose. ‡Number of patients who had a study visit during the observational follow-up period.

**Table 3: Key safety variables (full analysis set)**

Abbildung 3: Analyse der Sicherheit von Kinpeygo (Nefecon) vs. Placebo in der Studie NeflgArd. Die Patienten erhielten Kinpeygo oder Placebo zusätzlich zu Standard of Care bestehend aus Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) und/oder Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE).  
Quelle: [7]

Die Autoren der KDIGO-Leitlinie 2024 empfehlen basierend auf den oben beschriebenen Ergebnissen der klinischen Studien Kinpeygo als erste krankheitsmodifizierende Behandlung von IgAN [1]. Die krankheitsmodifizierende Wirkung beruht darauf, dass Kinpeygo gezielt

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu einer Reduktion der gd-IgA Antikörper führt, die für den Funktionsverlust der Niere verantwortlich sind [5]. Aufgrund seiner Effektivität und den generell milden und reversiblen Nebenwirkungen wird die 9-monatige Behandlung mit Kinpeygo für alle IgAN-Patienten mit einem Risiko eines progressiven Nierenversagens empfohlen [1].</p>	
<p><b>Patientenrelevanz der Endpunkte</b></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Endpunkte Proteinurie, eGFR-Slope, eGFR-Reduktion <math>\geq 40\%</math> aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Der G-BA führt weiterhin aus, dass es sich um ausschließlich asymptomatische Befunde anhand von Laborparametern handelt.</p> <p>Gemäß der aktualisierten KDIGO-Leitlinie aus dem Jahr 2024 besteht das Therapieziel bei Patienten mit IgAN in der Reduktion der jährlichen eGFR-Verlustrate [1]. Da die eGFR somit unmittelbar das primäre Therapieziel abbildet, ist von einer Patientenrelevanz auszugehen. Zudem zeigt eine Analyse von Zee et al. (2022), dass eine Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> zur Vorhersage der Nierenersatztherapie verwendet werden kann, wobei die prognostische Fähigkeit / die prädiktive Diskriminierung bei CDK-Stadium 3 exzellent (<math>\rho^2 \geq 0,95</math>) und bei CDK-Stadium 4 und 5 moderat ist (<math>\rho^2 = 0,65</math>) ist [14]. Inker et al. (2023) veröffentlichten zudem eine Surrogatvalidierung für die eGFR-Slope [15]. Dabei zeigt der Behandlungseffekt auf die eGFR-Slope eine sehr hohe Korrelation (<math>R^2 = 0,97</math>) mit dem kombinierten Endpunkt „Verdopplung des Serum-Kreatinin-Levels, eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min per <math>1,73</math> m<sup>2</sup> oder Nierenversagen mit Nierenersatztherapie“ [15]. Je weniger die Proteinurie reduziert wird, desto höher ist das Risiko, den</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i></p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kombinierten Endpunkt zu erreichen [15]. Auch die EMA und die FDA stimmt damit überein, dass die eGFR-Slope als Surrogatendpunkt verwendet werden kann [16, 17].</p> <p>Die Proteinurie stellt gemäß der aktualisierten KDIGO-Leitlinie einen validierten Biomarker dar [1]. Thompson et al. (2019) legen Daten zur Surrogatvalidierung der Proteinurie basierend auf einer Meta-Analyse klinischer Studien vor [18]. Dabei zeigt der Behandlungseffekt auf die Proteinurie eine hohe Korrelation (<math>R^2 = 0.84</math>) mit dem kombinierten Endpunkt „Verdopplung des Serum-Kreatinin-Levels, Nierenversagen oder Tod“. Je weniger die Proteinurie reduziert wird, desto höher ist das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen [18]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Heerspink et al. (2019) berichtet [19].</p> <p>Zusammengefasst stellen die eGFR und die Proteinurie wichtige, allgemein akzeptierte und als valide erachtete Endpunkte dar, die sowohl den aktuellen Zustand des Patienten abbilden als auch zur Vorhersage der Krankheitsprogression und des Risikos eines späteren Nierenversagens verwendet werden können.</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: STADAPHARM GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Public Review Draft August 2024. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2024-IgAN-IgAV-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>, [Aufgerufen am: 11.11.2024]. 2024
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024, KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>, [Aufgerufen am: 11.11.2024]. 2021
3. Stadapharm GmbH Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand September 2024.
4. Barratt, J., Rovin, B. H., Cattran, D., Floege, J., Lafayette, R. et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int Rep* 2020; 5(10): 1620-1624.
5. Wimbury, D., Muto, M., Bhachu, J. S., Scionti, K., Brown, J. et al. Targeted-release budesonide modifies key pathogenic biomarkers in immunoglobulin A nephropathy: insights from the NEFIGAN trial. *Kidney Int* 2024; 105(2): 381-388.
6. Barratt, J., Lafayette, R., Kristensen, J., Stone, A., Cattran, D. et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023; 103(2): 391-402.
7. Lafayette, R., Kristensen, J., Stone, A., Floege, J., Tesar, V. et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10405): 859-870.
8. Fellstrom, B. C., Barratt, J., Cook, H., Coppo, R., Feehally, J. et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017; 389(10084): 2117-2127.
9. Vifor Pharma Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sparsentan (Filspari™) - Modul 3A. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7848/2024\\_07\\_31\\_Modul3A\\_Sparsentan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7848/2024_07_31_Modul3A_Sparsentan.pdf), [Aufgerufen am: 12.11.2024]. 2024
10. Lafayette, R. A., Kristensen, J., Jones, R., Floege, J., Tesar, V. et al. NeflgArd Open-Label Extension: Efficacy and Safety of Nefecon in Patients with IgAN Who Completed the 2-Year Phase 3 Trial. American Society of Nephrology Annual Meeting 2024; Session IgAN Nephropathy: New Therapies and Insights: Abstract FR-OR56.
11. Smerud, H. K., Barany, P., Lindstrom, K., Fernstrom, A., Sandell, A. et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10): 3237-42.
12. Lv, J., Wong, M. G., Hladunewich, M. A., Jha, V., Hooi, L. S. et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(19): 1888-1898.
13. Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M. et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2225-36.
14. Zee, J., Muenz, D., McCullough, K. P., Bieber, B., Metzger, M. et al. Potential Surrogate Outcomes for Kidney Failure in Advanced CKD: Evaluation of Power and Predictive Ability in CKDopps. *Kidney Med* 2022; 4(2): 100395.
15. Inker, L. A., Collier, W., Greene, T., Miao, S., Chaudhari, J. et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med* 2023; 29(7): 1867-1876.

16. European Medicines Agency (EMA), Qualification Opinion for GFR slope as a Validated Surrogate Endpoint for RCT in CKD. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qualification-opinion-gfr-slope-validated-surrogate-endpoint-rct-ckd\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qualification-opinion-gfr-slope-validated-surrogate-endpoint-rct-ckd_en.pdf), [Aufgerufen am: 12.11.2024]. 2023
17. U. S. Food and Drug Administration (FDA), Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>, [Aufgerufen am: 15.11.2024]. 2022
18. Thompson, A., Carroll, K., L, A. I., Floege, J., Perkovic, V. et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14(3): 469-481.
19. Heerspink, H. J. L., Greene, T., Tighiouart, H., Gansevoort, R. T., Coresh, J. et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(2): 128-139.

#### 5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	15.11.2024
Stellungnahme zu	Sparsentan (Filspari®) (2024-08-01-D-1083)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) i.V.m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sparsentan im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Filspari wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g, siehe Abschnitt 5.1) (Europäische Kommission, 2024; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Nutzenbewertung des G-BA für keinen der in der Tabelle „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PROTECT“ dargestellten Endpunkte ein signifikanter Unterschied unter Sparsentan (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (Europäische Kommission, 2023). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer, Teil der weltweiten Anstrengungen bei der Bekämpfung von seltenen Erkrankungen.</p> <p>Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen gegen unterschiedliche Formen der Nierenerkrankung.</p> <p>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA und der Bewertung der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG zu Sparsentan.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Sparsentan keinen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024).</p> <p>Die fehlende Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern zur Beantwortung von Fragestellungen durch den G-BA wird von Boehringer bedauert.</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend.</p> <p>Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Patientenvertreter einbezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Nach Auffassung von Boehringer wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfo gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

(

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2023, December 7). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Jardiance. Retrieved November 13, 2024, from [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161231/anx\\_161231\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161231/anx_161231_de.pdf)
- [2]. Europäische Kommission. (2024, April 19). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Filspari. Retrieved November 13, 2024, from [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162133/anx\\_162133\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162133/anx_162133_de.pdf)
- [3]. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2024, November 1). Nutzenbewertung G-BA, Wirkstoff: Sparsentan. Retrieved November 13, 2024, from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7851/2024-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sparsentan\\_D-1083.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7851/2024-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sparsentan_D-1083.pdf)
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024, November 1). IQWiG-Berichte – Nr. 1871, Sparsentan. Retrieved November 13, 2024, from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7852/2024-08-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Sparsentan\\_D-1083.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7852/2024-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Sparsentan_D-1083.pdf)

## 5.5 Stellungnahme des Nephrologisches Zentrums Villingen-SchWenningen für den Verband Deutscher Nierenzentren e.V.

Datum	17.November 2024
Stellungnahme zu	Sparsentan/Filspari - 2024-08-01-D-1083
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Bernd Hohenstein, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, für den Verband Deutsche Nierenzentren e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IgA-Nephropathie ist in der nephrologischen Praxis in Deutschland die am weitesten häufigsten diagnostizierte Glomerulonephritis und betrifft vorwiegend Menschen im jüngeren und mittleren Lebensalter, welche keine wesentlichen Vorerkrankungen und eine normale Leistungsfähigkeit besitzen. Die klinische Präsentation ist allenfalls oligosymptomatisch und für Betroffene oft ein Zufallsbefund, demaskiert sich gelegentlich durch eine Makrohämaturie, häufiger durch eine sekundäre Hypertonie oder eine Ödemneigung. Meist bereitet keines dieser Symptome klinische Beschwerden oder gar wesentliche Einschränkungen, sodass die Stellung der Verdachtsdiagnose oft auf Zufallsbefunden beruht ist.</p> <p>Die Diagnosestellung ist für die betroffenen Menschen ein lebensveränderndes Ereignis, verbunden mit großen Unsicherheiten für die weitere Lebensplanung in Familie und Beruf und derzeit ohne Aussicht auf eine sicher wirksame Therapie.</p> <p>In der ambulanten Nephrologie ist die IgA-Nephropathie die weitesten häufigsten diagnostizierte Form eine Glomerulonephritis. Im Kollektiv unserer jüngeren Patienten (im Alter zwischen 30 und 60 Jahren), die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden, sind diese Patientinnen und Patienten häufig.</p>	
<p>Für die über viele Jahre gebräuchliche Gabe von Kortison existiert in Deutschland spätestens seit der STOP-IGAN Studie keine hinreichende Evidenz (Rauen et al., 2015).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die PROTECT-Studie verfügt über ein hochwertiges, klinisch relevantes Studiendesign und war aktiv kontrolliert. Im Kontrollarm erfolgte eine sehr gut wirksame, supportive und blutdrucksenkende Therapie mit Irbesartan, die qualitative Behandlung der Studienteilnehmer war in beiden Gruppen gleich. Der Verlauf in der Kontrollgruppe war im Vergleich zu anderen Studienkohorten verhältnismäßig günstig, was im Zusammenhang mit dem aktiv kontrollierten Design zu sehen ist. Der Studieneffekt zugunsten von Sparsentan konnte statistisch dennoch sauber nachgewiesen werden. Mit einem mittleren Alter um 40 Jahre reflektiert die Studie die Behandlungsrealität Betroffener. Die Verträglichkeit der Therapie mit Sparsentan war durchwegs sehr gut und nicht von einem immunmodulierenden Effekt begleitet, welcher während der COVID-Pandemie beispielsweise das infektiologische Risiko sichtbar erhöht hätte.</p>	
<p>Der G-BA kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass der Wirkstoff Sparsentan für die Behandlung der IgA-Nephropathie auf Basis der PROTECT-Studie keinen Zusatznutzen hat.</p> <p>Dies wird wesentlich dadurch getragen, dass die verwendeten Endpunkte durch den G-BA nicht als patientenrelevant eingestuft wurden. Zugleich wird impliziert, dass betroffenen Patienten in der Sparsentangruppe eine messbare Linderung von empfundenen Beschwerden (patientenrelevante Endpunkte) erfahren müssten.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S17, P2.3 und 2.3.2	<p>Anmerkung zu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung der Nierenfunktion wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</li> <li>2. Veränderung der Proteinurie wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</li> </ol> <p>Die Patientenrelevanz wird in allen Fällen angezweifelt.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>In der Nutzenbewertung wird argumentiert, dass es sich bei obigen Parametern um reine Biomarker handelt, die keine oder keine alleinige Relevanz für betroffenen Patienten haben. Dies ist nicht korrekt ((Rovin et al., 2021)). Die zitierte KDIGO Klassifikation kombiniert eGFR und Proteinurie bzw. UACR in einer international anerkannten Risikotafel, die das Progressionsrisiko von Nierenerkrankungen beschreibt ((Rovin et al., 2021; Stevens et al., 2024)).</p> <p>Daraus geht auch klar hervor, dass sowohl eine geringere Proteinurie als auch eine höhere eGFR betroffene Patienten in eine günstigere Risikokategorie bringen. Es ist daher aus dem Gesichtspunkt des praktischen nephrologischen Vorgehens völlig</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i></p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzweifelhaft, dass der Erhalt einer bestmöglichen Nierenfunktion das oberste therapeutische Ziel darstellt, zumal die Risikokategorisierung neben dem renalen auch das kardiovaskuläre Risiko beschreibt. Sämtliche Interventionen zielen darauf ab den Verlust der eGFR möglichst gering und damit den eGFR Slope möglichst flach zu halten.</p> <p>Parallel ist die effektive Reduktion der Proteinurie, die als Korrelat des Strukturschadens im Filtersystem der Niere verstanden werden will und zusammen mit der eGFR die beiden durch die KDIGO Leitlinien definierten prognostischen Biomarker darstellt, wichtiges therapeutisches Ziel ((Rovin et al., 2021)).</p> <p>Nur dann ist es möglich den Verfall der Nierenfunktion bei Betroffenen langfristig minimal zu halten und den Eintritt des Organversagens mit allen Folgen einschließlich der Verkürzung der Lebenserwartung für betroffene Patienten aufzuhalten oder zu verzögern.</p> <p>Im Hinblick auf die Argumentation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist weiterhin festzuhalten, dass die „typische“ klinische Präsentation bei einer IgA-Nephropathie allenfalls oligosymptomatisch ist und für Betroffene oft einen Zufallsbefund darstellt. Betroffene befinden sich häufig im jüngeren und mittleren Lebensalter und sind voll leistungsfähig. Demaskiert wird die IgA Nephropathie dabei gelegentlich durch eine</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Makrohämaturie, sekundäre Hypertonie oder Ödemneigung. Meist bereitet keines dieser Symptome Beschwerden in dem Sinn, dass die Betroffenen dadurch leiden, körperlich eingeschränkt oder gar arbeitsunfähig werden.</p> <p>Die Erkrankung ist und verläuft schmerzlos, in den meisten Fällen chronisch progredient über mehrere Jahre. Es ist nephrologische Behandlungsrealität, dass gerade Menschen in der dargestellten Altersgruppe auch moderate und höhergradige Einschränkungen der Nierenfunktion problemlos kompensieren können. Durch unbewusste Adaptation treten fassbare klinische Beschwerden im Sinne der durch den G-BA geforderten patientenrelevanten Endpunkte erst dann auf, wenn schwerwiegende metabolische Veränderungen wie eine ausgeprägte renale Anämie oder metabolische Azidose Kurzatmigkeit und/oder einen starken Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit herbeiführen. Dies muss auch mit Erreichen eines Stadiums 4 einer chronischen Nierenkrankheit nicht zwangsweise gegeben sein.</p> <p>Mit dem Übergang in das Stadium 4, welches definiert wird durch die eGFR unter 30ml/min, befinden sich diese Menschen bereits nah an der Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren, der Organschaden ist unumkehrbar. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese arbiträr gewählte Schwelle als eGFR abhängiger Endpunkt akzeptiert wird, während der vorherige Progress an eGFR</p>	<p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlust bedeutungslos sein soll. Die ursächliche Therapie der Erkrankung kommt im Stadium 4 weitestgehend zu spät, um den Verlauf relevant zu verzögern. Die Distanz zum Nierenersatzverfahren beträgt weitere 15-20ml/min, selbst unter Sparsentan entspräche dies in der vorliegenden Studie lediglich ca 5-7 Jahren dialysefreier Zeit (in der Plazebogruppe ca. 4 Jahre)(Rovin et al., 2023). Da die aktive Kontrollgruppe der Studie einen günstigeren Verlauf zeigt als Studien mit best-supportive care alleine, ist der Unterschied in der Praxis nochmals größer. Es muss festgehalten werden, dass klinische Beschwerden auch im Stadium 4 sehr heterogen ausgeprägt sind und in Zeitpunkt und Schwere des Auftretens schlecht vorhersagbar sind. Im Alltag kann es hier einen großen Unterschied machen, ob beispielsweise Erkrankte einer schweren körperlichen Arbeit oder einer Bürotätigkeit nachgehen oder aber mehr oder weniger gut trainiert sind.</p> <p>Sehr oft ist bei der ersten Vorstellung beim unseren niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen bereits eine Einschränkung der Nierenfunktion vorhanden, die histologisch mit Vernarbungsprozessen und einem nicht mehr zu beseitigenden Organschaden verbunden sind.</p> <p>Die Progredienz der Erkrankung unter supportiver Therapie lässt sich nicht zuletzt in der Kontrollgruppe der PROTECT-Studie gut</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erkennen. Blickt man auf systematische Beobachtungsdaten aus Deutschland im Rahmen der GCKD-Kohorte, so sieht man an den dort seit 2012 inkludierten 421 Patienten mit IgA Nephropathie sehr schön, dass der Nierenfunktionsverlust mit persistierender Proteinurie von mehr als 1,4g/g (gemessen allerdings an der UACR und nicht der UPCR, welche höher ist) um den Faktor 4,5 wahrscheinlicher wird ((Stamellou et al., 2024)). Die initiale eGFR von 50,4ml/min hatte sich auch hier nach 6,5 Jahren nahezu halbiert.</p> <p>Aus therapeutischer Sicht ist der patientenrelevante Endpunkt in der Veränderung der Nierenfunktion und davon begleitet im Ausmaß des über die Proteinurie reflektierten Strukturschadens im Organ zu suchen.</p> <p>Die Sichtweise in der vorliegenden Nutzenbewertung unterscheidet sich fundamental von dem, was von Nephrologinnen und Nephrologen in Deutschland in der ambulanten aber auch stationären Medizin täglich evaluiert und gemeinsam mit ihren Patientinnen und Patienten in therapeutische Prinzipien umgesetzt wird. Für die Betroffenen ist bereits der Verlust von 50% der Organfunktion zu viel. Die Forderung, wider besseren Wissens in Studien Endpunkte zu erzeugen, die Patientinnen körperliche Beschwerden und Einschränkungen auferlegen, welche</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswirkungen auf ihr soziales Leben und ihre berufliche Tätigkeit haben, halte ich für unethisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Veränderung der Nierenfunktion ist für die Nutzenbewertung relevant. Veränderung der Proteinurie ist für die Nutzenbewertung relevant.</p>	
S17, P2.3 und 2.3.2	<p>Anmerkung zu: Notwendigkeit einer systemischen immunsuppressive Therapie wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Patientenrelevanz wird angezweifelt.</p> <p>Stellungnahme: Die Sichtweise des G-BA ist nicht nachvollziehbar und aus therapeutischen Erwägungen von Nutzen und Risiko für den Patienten falsch, zumal die Betrachtung in der Nutzenbewertung vom pauschalen Aspekt einer Reduktion der Immunsuppression</p>	<p><i>Systemische immunsuppressive Therapie</i></p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.</p> <p>Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeht, die Daten aber eine Reduktion des Einsatzes einer Immunsuppression darstellen.</p> <p>Die Behandlung der IgA Nephropathie mit dem Ziel einer niedrig normalen Blutdruckeinstellung und Reduktion der Proteinurie stellt die Basis der therapeutischen Strategie dar und wird leitliniengerecht primär über die Nutzung von Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems als antiproteinurische und antihypertensive Medikation, ggf. ergänzt durch weitere antihypertensiv/diuretisch wirkende Substanzen sowie ggf. notwendige Lebensstiländerungen und kardiovaskuläres Risikomanagement getragen. Erst wenn diese Behandlung optimiert ist, folgt bei persistierendem Progress/ hoher Proteinurie verbunden mit hohem Progressionsrisiko, so auch in den KDIGO Leitlinien abgebildet, eine Eskalation. Diese besteht dann in Ermangelung therapeutischer Alternativen regelhaft aus einer immunsuppressiven Therapie, oft mittels Kortikosteroiden ((Rovin et al., 2021; Stamellou et al., 2024)).</p> <p>Eine Immunsuppressive Therapie stellt dabei immer die Inkaufnahme von zusätzlichen infektiologischen Risiken dar, was insbesondere für die IgA Nephropathie belegt ist ((Rauen et al., 2015)). In der ärztlichen Umsetzung impliziert dies, dass der Erkrankungsverlauf durch fehlendes Therapieansprechen, abgebildet durch Proteinurie und/oder Verlust an Nierenfunktion,</p>	<p>Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.</p> <p>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Hohenstein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine ungünstige Entwicklung nimmt und die dadurch bestehende Verschiebung in der notwendigen Nutzen/Risikoabwägung potentielle Nebenwirkungen der Intervention akzeptabel werden lassen.</p> <p>Die Daten zum Einsatz von Immunsuppressiva, mit einer geringeren Häufigkeit in der Interventionsgruppe mit Sparsentan, reflektiert in diesem Kontext ganz klar eine geringere medizinische Notwendigkeit für eine Eskalation der Therapie und damit eine bessere Kontrolle der IgA Nephropathie unter Sparsentan.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die systemische immunsuppressive Therapie wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	

## Literaturverzeichnis

- Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Peters, H., Benck, U., Mertens, P. R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J. F., Hilgers, R. D., & Floege, J. (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*, *373*(23), 2225-2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
- Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glassock, R. J., Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z.-H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., . . . Floege, J. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, *100*(4s), S1-s276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Rovin, B. H., Barratt, J., Heerspink, H. J. L., Alpers, C. E., Bieler, S., Chae, D.-W., Diva, U. A., Floege, J., Gesualdo, L., Inrig, J. K., Kohan, D. E., Komers, R., Kooienga, L. A., Lafayette, R., Maes, B., Małeck, R., Mercer, A., Noronha, I. L., Oh, S. W., . . . Zizzi, C. F. (2023). Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *402*(10417), 2077-2090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4)
- Stamellou, E., Nadal, J., Hendry, B., Mercer, A., Seikrit, C., Bechtel-Walz, W., Schmid, M., Moeller, M. J., Schiffer, M., Eckardt, K. U., Kramann, R., & Floege, J. (2024). Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clin Kidney J*, *17*(8), sfae230. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae230>
- Stevens, P. E., Ahmed, S. B., Carrero, J. J., Foster, B., Francis, A., Hall, R. K., Herrington, W. G., Hill, G., Inker, L. A., Kazancıoğlu, R., Lamb, E., Lin, P., Madero, M., McIntyre, N., Morrow, K., Roberts, G., Sabanayagam, D., Schaeffner, E., Shlipak, M., . . . Levin, A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, *105*(4), S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

## 5.6 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	21.11.2024
Stellungnahme zu	Sparsentan/Filspari® Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1083
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 01.11.2024 veröffentlichten Nutzenbewertungen des G-BA zu Sparsentan (Filspari®) nimmt die Otsuka Pharma GmbH Stellung.</p> <p>Am 19.04.2024 erfolgte die Marktzulassung von Sparsentan im Anwendungsgebiet Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g) [1].</p> <p>Die IgAN ist die häufigste Form der Glomerulonephritis und eine wichtige Ursache für terminales Nierenversagen. Die IgAN entsteht durch eine erhöhte Konzentration von Galaktose-defizienten IgA1-Glykoformen (Gd-IgA1), der Produktion von O-Glykan-spezifischen Antikörpern und der Bildung von Gd-IgA1-haltigen Immunkomplexen. Die daraus resultierenden Ablagerungen von Gd-IgA1-haltigen Immunkomplexen bedingen eine erhöhte Zellproliferation und die Überproduktion von extrazellulärer Matrix, Zytokinen und Chemokinen, dies führt schließlich zur Schädigung der Glomeruli [2]. Ein wichtiger Risikofaktor für den Progress der IgAN ist die Proteinurie, welche direkt zur Nierenschädigung und zum Rückgang der Nierenfunktion beiträgt [3]. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor und wird für die Einteilung in die Stadien G1 bis G5 einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) herangezogen, dabei gilt Stadium G5 als terminale Niereninsuffizienz [4]. Patienten im Endstadium der CKD müssen entweder lebenslang eine</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dialysebehandlung erhalten oder auf eine Nierentransplantation hoffen [5].</p> <p>Derzeit liegen keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten der IgAN vor, daher zielt die Therapie darauf ab, den Progress der IgAN zu einer chronischen Niereninsuffizienz und einem terminalen Nierenversagen zu verlangsamen [3, 6, 7].</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Studie PROTECT. Die Studie PROTECT wurde hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan von der EMA positiv bewertet [8]. Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer 110-wöchigen, doppelt-verblindeten Studienphase in der Sparsentan gegenüber Irbesartan verglichen wird. In der Studie wurden die folgenden Endpunkte erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Todesfälle</li><li>• Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</li><li>• Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</li><li>• Progression der Nierenerkrankung<ul style="list-style-type: none"><li>○ Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz oder Tod</li><li>○ Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</li></ul></li><li>• Systemische immunsuppressive Therapie</li><li>• Hospitalisierungen</li><li>• EQ-5D VAS</li></ul>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• KDQOL-36</li><li>• Unerwünschte Ereignisse</li></ul> <p>Das Therapieziel der IgAN besteht darin, den Progress der IgAN zu einer chronischen Niereninsuffizienz und einem terminalen Nierenversagen zu verlangsamen. Dabei sind die klinisch relevanten und allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine Progression der IgAN eine persistierende Proteinurie und ein Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) [3, 6, 7]. In der Nutzenbewertung von Sparsentan werden die Endpunkte, welche sich auf die Messung der Proteinurie und der GFR stützen, vom G-BA jedoch nicht als patientenrelevant anerkannt.</p> <p>Die Otsuka Pharma GmbH nimmt daher Stellung zur Patientenrelevanz der Endpunkte, welche die Proteinurie und die GFR erfassen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18, S.19, S.20	<p><b>Anmerkung:</b> Aussagen des G-BA: „Der primäre Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“ „Der Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“ „Der kombinierte Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz der Einzelkomponente 40%-ige Reduktion der eGFR in der vorliegenden Studienpopulation nicht berücksichtigt.“</p> <p><b>Stellungnahme</b> Wie zuvor beschrieben, sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine Progression der IgAN eine persistierende Proteinurie und ein Verlust der GFR. Wird mittels einer Behandlung eine verringerte Urin-Proteinausscheidung, eine Erhöhung der GFR, eine gleichbleibende oder weniger rasch absinkende GFR erreicht, ist dies als patientenrelevant anzusehen, da so der Progress zu einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz, oder dem</p>	<p><i>Systemische immunsuppressive Therapie</i></p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.</p> <p>Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.</p> <p>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenversagen, verlangsamt wird und die Lebensqualität der Patienten bewahrt wird.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><b><i>Patientenrelevanz der Proteinurie</i></b></p> <p>Proteinurie bezeichnet die erhöhte Ausscheidung von Protein über den Urin, bei einer Proteinurie von über 0,75 – 1,0 g/d besteht ein hohes Risiko für einen fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Proteinurie direkt zur Nierenschädigung und zum Rückgang der Nierenfunktion beiträgt [3]. Auf Grundlage von Registerdaten wurde belegt, dass die Proteinurie der wichtigste Indikator für die Geschwindigkeit der GFR-Abnahme war. Mit der Höhe der Proteinurie nahm die Abnahmerate der GFR zu, so dass Patienten mit einer anhaltenden Proteinurie von &gt; 3 g/d ihre Nierenfunktion 25-mal schneller verloren als Patienten mit einer Proteinurie von &lt; 1 g/d [9]. Mittels weiterer Registerdaten konnte gezeigt werden, dass jegliche Proteinurie mit einem Risiko für den Progress der IgAN korreliert [10]. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Zusammenhang zwischen einer Proteinurie und der Prognose der IgAN, sowie die Notwendigkeit des Erreichens einer Remission. Die EMA weist in ihrer Leitlinie mit dem Titel „Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency“ ebenfalls auf die Notwendigkeit der</p>	<p>Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung der Proteinurie als wichtigen prognostischen Faktor für CKD hin [11].</p> <p><b>Patientenrelevanz der glomeruläre Filtrationsrate</b></p> <p>Die GFR ist ein wichtiger prognostischer Faktor und wird für die Einteilung in die Stadien G1 bis G5 der CKD herangezogen. Dabei gilt eine GFR von &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> als terminale Niereninsuffizienz (Stadium G5). Patienten mit einer GFR von 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gelten als hochgradig eingeschränkt (Stadium G4), mit einer GFR von 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> als mäßig- bis hochgradig eingeschränkt (Stadium G3b) und einer GFR von 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> als leicht- bis mäßig eingeschränkt (Stadium G3a) [4]. Bereits das Vorhandensein einer GFR von 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für mindestens 3 Monate gilt als CKD [4]. Eine Abnahme der GFR um 25 % des Ausgangswertes gilt dabei als sicheres Anzeichen für einen Progress. Ein schneller Progress ist definiert als anhaltende Abnahme der GFR von &gt; 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr [4]. Eine Verlangsamung der eGFR-Abnahme wird von der EMA als der wichtigste Endpunkt in Studien zur CKD angesehen [11]. Dabei kann eine Verringerung der Abnahme der GFR als positives Surrogat-Ergebnis der Behandlung angesehen werden. Ein Rückgang der eGFR um 40 % oder mehr, über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren im Vergleich zum</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausgangswert, wurde als Surrogat-Endpunkt für Nierenversagen in klinischen Studien vorgeschlagen [3].</p> <p><b>Patientenrelevanz von Laborparametern in der frühen Nutzenbewertung:</b></p> <p>Bereits in früheren Nutzenbewertungen in anderen Anwendungsgebieten hat der G-BA die Patientenrelevanz von Endpunkten bestätigt, die auf Laborparametern beruhen. So wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin (D-454) in der Indikation Diabetes mellitus Typ 1 der HbA1c-Wert als patientenrelevanter Surrogat-Parameter anerkannt und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [12]. In der Nutzenbewertung von Ruxolitinib (D-161) in dem Anwendungsgebiet Polycythaemia vera wurde der gemessene Hämatokrit-Wert vom G-BA als patientenrelevant erachtet, da der Hämatokrit-Wert als Indikator für die Therapie mittels einer Phlebotomie angesehen wird [13]. In einer weiteren Nutzenbewertung zu Eribulin im Anwendungsgebiet Mammakarzinom (D-125) bemängelt der G-BA, dass Neutropenie vom pharmazeutischen Unternehmer von den schweren UE ausgeschlossen wurde. Der pharmazeutische Unternehmer begründete den Ausschluss der Neutropenie mit dem Hinweis, dass eine Neutropenie nur eine Veränderung eines Laborparameters darstellt. Dagegen war aus Sicht des G-BA dieses Vorgehen nicht nachvollziehbar, da das Auftreten einer Neutropenie unmittelbare</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinische Konsequenzen für den Patienten hat. Somit sieht der G-BA diesen Laborparameter als patientenrelevant an und als wichtiges Indiz für die Einleitung zielgerichteter Therapien, um der Neutropenie entgegenzuwirken [14].</p> <p>Bei der Proteinurie und GFR handelt es sich ebenfalls um wichtige prognostische Faktoren, die den Erfolg der Behandlung und die damit verbundene Verlangsamung der eGFR-Abnahme direkt widerspiegeln [7]. Das Erreichen einer Remission resultiert in einer Verzögerung des Progresses der IgAN zu einer terminale Niereninsuffizienz. Dies ist von direkter Patientenrelevanz, da eine terminale Niereninsuffizienz mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, insbesondere durch die Notwendigkeit regelmäßiger Dialysen, verbunden ist. Zudem steht eine reduzierte GFR in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen und einem erhöhten Sterberisiko [15].</p> <p>Somit stellen sowohl die Proteinurie als auch die GFR entscheidende Laborparameter in der vorliegenden Indikation dar. So sind diese Parameter, analog zum Vorhandensein einer Neutropenie und einem erhöhtem Hämatokrit-Wert, entscheidend für den Verlauf der Erkrankung. Daher sind aus der Sicht der Otsuka Pharma GmbH die Proteinurie und GFR vom G-BA als patientenrelevant in der Indikation IgA-Nephropathie anzusehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. France V (2024): Filspari; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: November 2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J (2018): New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*; 33(5):763-77.
3. Brad H, Rovin, Sharon G. Adler, Jonathan Barratt, Frank Bridoux, Kelly A. Burdge, Tak Mao Chan, et al. (2021): Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. [Zugriff: November 2024]. URL: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2821%2900553-6>.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2019): S3-Leitlinie - Versorgung von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. [Zugriff: November 2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).
5. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. (2024): Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet*; 403(10433):1279-89.
6. Prof. (apl.) Dr. med. Claudia Sommerer (2020): IgA-Nephropathie\_ Pathogenese, Klinik und Therapie. [Zugriff: November 2024]. URL: <https://www.laekh.de/heftarchiv/ausgabe/artikel/2020/juni-2020/iga-nephropathie-pathogenese-klinik-und-therapie>.
7. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Chaudhari J, Miao S, Diva U, et al. (2021): Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*; 78(3):340-9 e1.
8. European Medicines Agency (2024): Assessment report - Filspari. [Zugriff: November 2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf).
9. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC (2007): Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*; 18(12):3177-83.
10. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. (2023): Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*; 18(6):727-38.
11. European Medicines Agency (2016): Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency [Zugriff: November 2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 1). [Zugriff: November 2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3988/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-454\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3988/2019-10-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-454_BAnz.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: November 2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib-nAWG\\_2015-04-15-D-161\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: November 2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf).

15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004): Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*; 351(13):1296-305.

### 5.7 Stellungnahme des Herrn Prof. Dr. Floege (Uuniversitätsklinikum Aachen)

Datum	20. November 2024
Stellungnahme zu	Sparsentan (Filspari®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Jürgen Floege, Senior-Professor, Medizinische Klinik II, Uniklinik der RWTH Aachen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich nehme Stellung in meiner Funktion als:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Koordinator der KDIGO Guideline for the Management of Glomerular Diseases 2021 bzw. IgA-Nephropathie Update 2024 (zusammen mit Prof. B. Rovin, Ohio, USA)</li><li>- Koautor der Sparsentan Phase III PROTECT Studie in der IgA-Nephropathie (Rovin B et al, Lancet 2023); <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4</a></li></ul>	
<p>In Tabelle 4 wird die Veränderung der Proteinurie in der Nutzenbewertung nicht anerkannt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Analyse von 27,5 Millionen Individuen mit Nierenerkrankungen belegt den engen Zusammenhang zwischen Proteinurie, eGFR Verlust und Nieren- bzw. Herz-Kreislauf-Outcomes (Grams et al., 2023). Diese und andere Analysen stellen die zentrale Basis der weltweit anerkannten sog. KDIGO „Heat-Maps“ dar (Stevens et al., 2024).</li></ul>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i></p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.
<p>In Tabelle 4 wird weder die Veränderung des jährlichen eGFR Abfalls (eGFR slope) noch eine 40%ige Reduktion der Nierenfunktion in der Nutzenbewertung anerkannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dies widerspricht unseren Analysen in über 180.000 CKD Patienten (darunter mehrere Tausend deutsche Patienten), die klar den hohen prädiktiven Wert einer eGFR Slope Reduktion für das Erreichen eines Nierenversagens belegen (Inker et al., 2023).</li> <li>• Sowohl FDA als auch EMA akzeptieren einen 30-40% Verlust der eGFR als Patienten-relevanten Endpunkt, da hiermit nicht nur ein massiv gesteigertes Risiko eines Nierenversagens, sondern auch eine massiv gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verbunden sind (Levey et al., 2020).</li> </ul>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Tabelle 4 wird das Vermeiden einer systemischen immunsuppressiven Therapie bei IgA-Nephropathie in der Nutzenbewertung nicht anerkannt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diese Ansicht widerspricht den Befunden der deutschen STOP-IgAN Studie und der (überwiegend asiatischen) TESTING Studie in Patienten mit IgA-Nephropathie, die beide eine erhöhte (Infektbedingte) Mortalität der Patienten unter Immunsuppression nachgewiesen haben. Die TESTING-Studie musste sogar zwischenzeitlich wegen der erhöhten Mortalität unter Immunsuppression unterbrochen werden (Lv et al., 2022; Rauen et al., 2015).</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die PROTECT Studie stellt eine Landmark-Studie dar, da gegen eine aktive Kontrolle (Irbesartan) verglichen wurde. Im Vergleich zu praktischen allen anderen jüngeren Studien sticht der Kontroll-Arm in PROTECT (Irbesartan) durch einen sehr geringen eGFR Verlust pro Jahr hervor. Somit bestehen starke Hinweise darauf, dass in real-life bzw. allen anderen Studien eine unzureichende Therapie in Hinblick auf die RAS-Blockade eingesetzt wird. Sparsentan kann den eGFR Verlust pro Jahr selbst unter diesen relativ einzigartig stringenten Bedingungen weiter reduzieren. Im Anhang eine Tabelle aus einer im Druck (Kidney International 2025) befindlichen Übersichtsarbeit.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Zeile 14/15	<p>Anmerkung: <i>„Laut KDIGO liegen keine validierten prognostischen Serum- oder Urin-Biomarker für IgAN vor, diese sind multifaktoriell und umfassen u. a. auch die eGFR, MEST-Score [5,7].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dieses KDIGO Zitat ist falsch. Wir stellen in der KDIGO Leitlinie 2021 eindeutig fest, dass Proteinurie und eGFR-Reduktion die zentralen prognostischen Parameter bei IgAN darstellen, dass aber <u>darüber hinaus</u> keine validierten prognostischen Serum- oder Urin-Biomarker für IgAN vorliegen. Die hohe prognostische Bedeutung der Proteinurie für das Nieren-Outcome ist inzwischen in britischen, schwedischen und deutschen Studien an IgAN Kohorten eindeutig belegt (Faucon et al., 2024; Pitcher et al., 2023; Stamellou et al., 2024).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 19 letzter Absatz	<p>Anmerkung: <i>„Die Veränderung der Nierenfunktion mittels eGFR kann in der klinischen Praxis, jedoch nicht ausschließlich, als Prognosefaktor für das Fortschreiten einer Nierenerkrankung dienen [5]. Der Endpunkt erfasst jedoch ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern und ohne direkten Symptombezug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Dieser Ansicht widerspreche ich nachdrücklich. Der eGFR Verlust bei Patienten mit IgAN verläuft nahezu regelhaft linear (Pitcher et al., 2023). Auf dieser Basis beruht Supplementary Figure 8 aus der PROTECT Lancet-Publikation, die einen erheblichen Patienten-Nutzen der Sparsentan-Therapie in Form von zusätzlichen 4,5-8 Dialyse-freien Jahren zeigt (Rovin et al., 2023). Beachten Sie, dass bei PROTECT Studien-Beginn das mittlere Lebensalter 45 Jahre betrug und die Ausgangs-eGFR bei 57 ml/min lag, d.h. nahezu alle diese Patienten werden das Stadium der Dialysepflichtigkeit „erleben“.</p>	
S. 22, erster Absatz	<p>Anmerkung: „<i>Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird als bewertungs- und patientenrelevant eingeschätzt. Zu berücksichtigen ist, dass die CKD-Stadieneinteilung mittels eGFR erfolgt, die partiell bereits über die Endpunkte ESRD als auch über die eGFR (im Anhang) abgedeckt ist.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Logik dieser Einschätzung ist kaum nachvollziehbar. Hiernach wäre ein 2 ml eGFR-Abfall von 31 ml/min (=CKD Stadium 3) auf 29 ml/min (=CKD Stadium IV) Patienten-relevant obwohl nur eine winzige biochemische Veränderung vorliegt. Ein 70%iger eGFR-Abfall von 100 auf 30 ml/min wäre dagegen irrelevant im Sinne der Auswertung. Diese Einschätzung widerspricht jedem gesunden Menschenverstand!</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 Vorletzter Absatz	<p>Anmerkung: „<i>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pU nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die KDIGO Leitlinie 2021 zur Therapie der IgAN benennt Patienten mit einer Proteinurie &gt;1 g/Tag und eGFR &gt;30 ml/min als Hochrisikopatienten und empfiehlt in diesen Fällen eine Immunsuppression (Rovin et al., 2021). Diese Kriterien sind deckungsgleich mit den Einschlusskriterien der PROTECT-Studie (Rovin et al., 2023). Wenn also Sparsentan die Proteinurie erheblich reduziert – wie in der PROTECT-Studie gezeigt – fällt die Empfehlung einer Immunsuppression für viele Patienten weg. Wie oben dargelegt, hat dies eine ausgesprochen hohe Patientenrelevanz, da z.B. in der deutschen STOP-IgAN Studie die Anzahl von infektiösen Nebenwirkungen unter Immunsuppression um 50% angestiegen ist, inkl. eines Infekt-bedingten Todesfalls (unter den 78 Patienten dieser Gruppe) (Rovin et al., 2023).</p>	<p><i>Systemische immunsuppressive Therapie</i></p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.</p> <p>Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.</p> <p>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## Literaturverzeichnis

- Faucou, A. L., Lundberg, S., Lando, S., Wijkström, J., Segelmark, M., Evans, M., & Carrero, J. J. (2024). Albuminuria predicts kidney events in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae085>
- Grams, M. E., Coresh, J., Matsushita, K., Ballew, S. H., Sang, Y., Surapaneni, A., Alencar de Pinho, N., Anderson, A., Appel, L. J., Ärnlöv, J., Azizi, F., Bansal, N., Bell, S., Bilo, H. J. G., Brunskill, N. J., Carrero, J. J., Chadban, S., Chalmers, J., Chen, J., . . . Gansevoort, R. T. (2023). Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *Jama*, *330*(13), 1266-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17002>
- Inker, L. A., Collier, W., Greene, T., Miao, S., Chaudhari, J., Appel, G. B., Badve, S. V., Caravaca-Fontán, F., Del Vecchio, L., Floege, J., Goicoechea, M., Haaland, B., Herrington, W. G., Imai, E., Jafar, T. H., Lewis, J. B., Li, P. K. T., Maes, B. D., Neuen, B. L., . . . Heerspink, H. J. L. (2023). A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med*, *29*(7), 1867-1876. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02418-0>
- Levey, A. S., Gansevoort, R. T., Coresh, J., Inker, L. A., Heerspink, H. L., Grams, M. E., Greene, T., Tighiouart, H., Matsushita, K., Ballew, S. H., Sang, Y., Vonesh, E., Ying, J., Manley, T., de Zeeuw, D., Eckardt, K. U., Levin, A., Perkovic, V., Zhang, L., & Willis, K. (2020). Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*, *75*(1), 84-104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
- Lv, J., Wong, M. G., Hladunewich, M. A., Jha, V., Hooi, L. S., Monaghan, H., Zhao, M., Barbour, S., Jardine, M. J., Reich, H. N., Cattran, D., Glassock, R., Levin, A., Wheeler, D. C., Woodward, M., Billot, L., Stepien, S., Rogers, K., Chan, T. M., . . . Perkovic, V. (2022). Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Jama*, *327*(19), 1888-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5368>
- Pitcher, D., Braddon, F., Hendry, B., Mercer, A., Osmaston, K., Saleem, M. A., Steenkamp, R., Wong, K., Turner, A. N., Wang, K., Gale, D. P., & Barratt, J. (2023). Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, *18*(6), 727-738. <https://doi.org/10.2215/cjn.000000000000135>
- Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Peters, H., Benck, U., Mertens, P. R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J. F., Hilgers, R. D., & Floege, J. (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*, *373*(23), 2225-2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
- Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glassock, R. J., Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z.-H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., . . . Floege, J. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, *100*(4s), S1-s276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Rovin, B. H., Barratt, J., Heerspink, H. J. L., Alpers, C. E., Bieler, S., Chae, D.-W., Diva, U. A., Floege, J., Gesualdo, L., Inrig, J. K., Kohan, D. E., Komers, R., Kooienga, L. A., Lafayette, R., Maes, B., Małeck, R., Mercer, A., Noronha, I. L., Oh, S. W., . . . Zizzi, C. F. (2023). Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy

(PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 402(10417), 2077-2090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4)

Stamellou, E., Nadal, J., Hendry, B., Mercer, A., Seikrit, C., Bechtel-Walz, W., Schmid, M., Moeller, M. J., Schiffer, M., Eckardt, K. U., Kramann, R., & Floege, J. (2024). Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clin Kidney J*, 17(8), sfae230. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae230>

Stevens, P. E., Ahmed, S. B., Carrero, J. J., Foster, B., Francis, A., Hall, R. K., Herrington, W. G., Hill, G., Inker, L. A., Kazancioğlu, R., Lamb, E., Lin, P., Madero, M., McIntyre, N., Morrow, K., Roberts, G., Sabanayagam, D., Schaeffner, E., Shlipak, M., . . . Levin, A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 105(4), S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

## 5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGFN)

Datum	20. November 2024
Stellungnahme zu	Sparsentan (Filspari®)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich nehme Stellung in meiner Funktion als:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V.</li><li>- Koordinatorin der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Glomerulonephritiden (AWMF Registernummer 090 – 003) der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V.</li></ul>	
<p>(1) Die PROTECT-Studie zeichnet sich durch ihre besondere Bedeutung aus, da sie als einzige Studie zur IgA-Nephropathie eine optimal kontrollierte Vergleichsgruppe (kontrollierte Gabe von Irbesartan an alle Studienteilnehmer in der Irbesartan Gruppe) bietet. Das die Einnahme des Irbesartans mit hoher Zuverlässigkeit erfolgte, zeigt sich darin, dass der jährliche eGFR Abfall in der Irbesartan Gruppe deutlich geringer ist mit -3,8 ml/min/Jahr als in Kontrollgruppen in anderen IgAN Studien (-5 bis -7 ml/min/Jahr). Daher unterschätzt der direkte Vergleich von Sparsentan und Irbesartan in der PROTECT-Studie den tatsächlichen Effekt von Sparsentan sogar noch im Vergleich zur üblichen Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sparsentan bietet einen klaren Vorteil beim Erhalt der Nierenfunktion und verlängert somit die dialysefreie Lebenszeit im Vergleich zu Irbesartan.</li><li>- Längere Studien bis zum Erreichen der geforderten „harten“ Endpunkte Tod oder Dialyse wären ethisch nicht vertretbar, da mit den Parametern Proteinurie und eGFR ausreichend validierte</li></ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Surrogatmarker für diese Endpunkte zur Verfügung stehen (siehe Folgekommentare).</p>	
<p>(2) In Tabelle 4 wird die Veränderung der Proteinurie in der Nutzenbewertung nicht anerkannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine Metaanalyse von 1.024.977 Millionen Individuen aus 30 Kohorten der Allgemeinbevölkerung und Hochrisikokohorten mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie 13 Kohorten mit chronischen Nierenkrankheiten konnte zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen eGFR Verlust, Albuminurie und Nierenversagen sowie Mortalität besteht (1).</li> <li>- Ebenso zeigt eine Meta-Analyse des CKD Prognosis Consortiums an 637.315 Patienten einen Zusammenhang von eGFR Verlust und Albuminurie mit dem kardiovaskulären Risiko (2)</li> <li>- Ebenso zeigen Analysen in der KDIGO-Guideline an 27,5 Millionen Individuen mit Nierenkrankheit den engen Zusammenhang zwischen Proteinurie, eGFR Verlust und Nieren- bzw. Herz-Kreislauf-Outcomes (3).</li> </ul>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i></p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, unter anderem operationalisiert als prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110, erhoben.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem bestehen bei diesem Endpunkt Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.</p>
<p>(3) In Tabelle 4 wird weder die Veränderung des jährlichen eGFR Abfalls (eGFR slope) noch eine 40%ige Reduktion, ESRD oder Tod der Nierenfunktion in der Nutzenbewertung anerkannt.</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dies widerspricht den G-BA-eigenen Tabelle; hier werden Todesfälle im ersten Punkt mit einbezogen, dann aber wiederum unter der Progression der Nierenkrankheit als nicht berücksichtigt angegeben.</li> <li>- Zudem akzeptieren sowohl FDA als auch EMA einen 30-40% Verlust der eGFR als Patienten-relevanten Endpunkt, da dies nicht nur mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Nierenversagen, sondern auch mit einer erheblich gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht (4).</li> </ul>	<p>der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>
<p>(4) In Tabelle 4 wird das Vermeiden des Einsatzes einer systemischen Immunsuppression bei IgA-Nephropathie in der Nutzenbewertung nicht anerkannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hier konnte in den letzten 20 Jahren deutlich gezeigt werden, dass der Einsatz von systemischer Immunsuppression das Outcome</li> </ul>	<p><i>Systemische immunsuppressive Therapie</i></p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Patienten mit IgA Nephropathie nicht verbessert (STOP-IgAN) hingegen aber die Nebenwirkungen und Mortalität der Patienten unter immunsuppressiver Therapie deutlich gesteigert sind, sodass Studien wegen des Auftretens einer erhöhten Mortalität unterbrochen werden mussten (TESTING-Studie)(5, 6).</p>	<p>doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert.</p> <p>Es ist unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.</p> <p>Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt vorliegend nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Zeile 14/15	<p>Anmerkung: Folgende Behauptung ist nicht korrekt: „<u>Laut KDIGO liegen keine validierten prognostischen Serum- oder Urin-Biomarker für IgAN vor, diese sind multifaktoriell und umfassen u. a. auch die eGFR, MEST-Score.</u>“</p> <p>Wie oben bereits ausgeführt, belegt gerade die KDIGO Guideline die prognostische Relevanz der eGFR als auch Proteinurie für die Patienten mit Nierenkrankheiten (siehe Punkt 3 und 4).</p> <p>Nur das Erreichen von Tod/Dialyse als vom G-BA berücksichtigtes Kriterium als Endpunkt in klinischen Studien bei Patienten mit Nierenkrankheiten anzuerkennen wäre unethisch und extrem patientenrelevant bzw. zum Nachteil aller Patienten mit einer Nierenkrankheit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Proteinurie und eGFR sind validierte prognostische Serum- und Urin-Biomarker für die patientenrelevanten Endpunkte ESRD und Tod. Daher sind diese Daten in der Studienbewertung zu berücksichtigen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 letzter Absatz	<p>Anmerkung: Folgender Behauptung möchten die DGfN widersprechen: <u>„Die Veränderung der Nierenfunktion mittels eGFR kann in der klinischen Praxis, jedoch nicht ausschließlich, als Prognosefaktor für das Fortschreiten einer Nierenerkrankung dienen [5]. Der Endpunkt erfasst jedoch ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern und ohne direkten Symptombezug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden.“</u></p> <p>Dieser Ansicht widerspricht die DGfN nachdrücklich. Der Verlust der eGFR bei Patienten mit IgA-Nephropathie (IgAN) verläuft nahezu regelhaft linear (7). Die Behauptung, die Veränderung der eGFR sei nicht als unmittelbar patientenrelevant zu bewerten, ist fachlich unzutreffend und wird entschieden zurückgewiesen. Europäische Daten sowie die Kontrollgruppen aller großen internationalen IgAN-Studien belegen, dass der durchschnittliche jährliche GFR-Verlust bei Patienten mit IgAN etwa -5 bis -7 ml/min/Jahr beträgt. Bei Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt werden und eine der PROTECT-Studie vergleichbare Ausgangs-eGFR aufweisen, führt dies innerhalb von etwa 8 Jahren zum Stadium der dialysepflichtigen Nierenkrankheit oder bereits zuvor zum Versterben an kardiovaskulären Ereignissen. Bei einem mittleren Alter der IgAN Patienten-Population von 45 Jahren</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedeutet dies das Erreichen einer Dialysepflicht oder Versterben vor dem 55 Lebensjahr. Im Gegensatz dazu zeigt die PROTECT-Studie einen reduzierten jährlichen eGFR-Verlust von „nur“ -2,7 ml/min, was einer deutlichen Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit bedeutet (mehr als 8 Jahre). Dieser Effekt ist von enormer Relevanz für die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität der Patienten. Auch wenn dieser Nutzen in der PROTECT-Studie nicht vollständig abgebildet werden kann (siehe allgemeiner Kommentar unter Punkt 1), darf dies in keinem Fall zu der Schlussfolgerung führen, dass die Veränderung der eGFR keine Patientenrelevanz hätte.</p>	
S. 19 unten und 20 oben und S. 22, erster Absatz	<p>Anmerkung: <u>„Der Endpunkt erfasst jedoch ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern und ohne direkten Symptombezug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden“ und „Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird als bewertungs- und patientenrelevant eingeschätzt. Zu berücksichtigen ist, dass die CKD-Stadieneinteilung mittels eGFR erfolgt, die partiell bereits über die Endpunkte ESRD als auch über die eGFR (im Anhang) abgedeckt ist.“</u></p> <p>Die Aussage, die eGFR sei „nicht patientenrelevant“, widerspricht der Tatsache, dass das CKD-Stadium G4/5 als patientenrelevant</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anerkannt ist. Da dieses Stadium durch die eGFR definiert wird, führt der jährliche Rückgang der eGFR bei IgA-Nephropathie unweigerlich dazu, dass die Patienten letztlich das Stadium G4/5 erreichen</p> <p>Somit zeigt dies, wie relevant die Abnahme der eGFR für die Morbidität und Mortalität der Patienten ist (siehe Kommentare zuvor und entsprechende Referenzen). Dies würde ja bedeuten, dass erst das Erreichen einer eGFR 30 ml/min (CKD Stadium 4) patientenrelevant würde. Dies widerspricht allen zur CKD publizierten Studien. Zudem berücksichtigt dies auch in keiner Weise den Gedanken der Sekundärprävention.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
2. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-25.
3. Writing Group for the CKDPC, Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330(13):1266-77.
4. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104.
5. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-36.
6. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1888-98.
7. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(6):727-38.

## 5.9 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Sparsentan (Filspari)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Sparsentan (Filspari) von Vifor Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Sparsentan ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g). Der Hersteller reicht Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit dem primären Endpunkt UP/C-Ratio ein, in denen dieser unter anderem eine deutliche Wirksamkeit hinsichtlich der stärkeren prozentualen Abnahme der UP-C-Ratio und der Verbesserung der Lebensqualität identifiziert. Aufgrund dessen beansprucht der pharmazeutische Hersteller einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie sowie systemische immunsuppressive Therapie nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

### 9.10 Stellungnahme des Herrn. Prof. Dr. Anders (LMU München)

Datum	14.11.2024
Stellungnahme zu	Sparsentan/Filspari - 2024-08-01-D-1083
Stellungnahme von	Prof. Dr. Hans-Joachim Anders, LMU München, für die Deutsche S3 Leitliniengruppe „Glomerulonephritis“

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die PROTECT-Studie ist bedeutsam, da sie wie keine andere Studie zur IgA Nephropathie eine optimale Kontrollgruppe gerantiert. Irbesartan wurde hier mit hoher Konsequenz eingenommen, wohingegen bei anderen IgAN-Studien die RAS-Blockade als Hintergrundtherapie angeraten ist, aber nie in kontrolliertem Ausmaß allen Studienteilnehmern verabreicht wird. Aus diesem Grund unterschätzt der Vergleich Sparsentan-Irbesartan in der Studie, den Effekt von Effekt von Sparsentan gegenüber der üblichen Therapie. Dies wird erkennbar an dem jährlichen eGFR-Abfall in der Irbesartan-Gruppe, der mit -3,8 ml/min/Jahr deutlich günstiger ausfiel als der Abfall in den Kontrollgruppen anderer IgAN-Studien (-5-7 ml/min/Jahr). Dies lässt folgende Schlußfolgerungen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sparsentan bietet einen echten Vorteil hinsichtlich des Erhalts der Nierenfunktion (und damit Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit) gegenüber Irbesartan</li><li>- Der Sparsentaneffekt wird in der Studie eher unterschätzt und liegt in Wirklichkeit etwa in einer Halbierung des jährlichen Funktionsverlusts gegenüber einem real-life Szenario, was eine sehr hohe Relevanz für Patienten und sozialmedizinische Aspekte hat (s.u.).</li><li>- Eine Durchführung längerer Studien bis zum Erreichen der einzigen vom G-BA berücksichtigten Kriterien Tod/Dialyse wäre unethisch, da mit Proteinurie und eGFR hinreichend validierte Surrogatparameter für diese „harten“ Endpunkte vorliegen.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S19, Zeile 14ff	<p>Anmerkung: Die Behauptung, es lägen keine validierten Serum- und Urin-Biomarker für IgAN vor, ist fachlich nichtzutreffend. Die internationale Community hat in einer bislang einmaligen gemeinsamen Anstrengung für die FDA über data sharing aus großen IgAN Studien Daten über die prognostische Bedeutung einer therapeutischen Proteinuriesenkung (!, nicht nur Proteinurie an sich) bei IgA Nephropathie erstellt, woraufhin die FDA bei der IgA Nephropathie Proteinurie als „validierten Surrogatparameter“ für terminales Nierenversagen anerkannt hat. Das Zulassungsverfahren basiert inzwischen auf diesem Parameter <sup>(1)</sup>.</p> <p>Eine Durchführung längerer Studien bis zum Erreichen der einzigen vom G-BA berücksichtigten Kriterien Tod/Dialyse wäre unethisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Proteinurie ist ein validierter Surrogatparameter für die patientenrelevante Endpunkte terminales Nierenversagen (und damit auch für das Erreichen der patientenrelevanten CKD-Stadien 4 und 5). Aus diesem Grund sind die Proteinuriedaten der Studie als patientenrelevant zu werten und zu berücksichtigen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, unten	<p>Anmerkung: Die Behauptung, die Veränderung der eGFR kann [...] nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden, ist fachlich nichtzutreffend und muß auf Schärfste zurückgewiesen werden. Europäische Daten und die Kontrollgruppen aller großen internationalen IgA-Nephropathie Studien belegen einen durchschnittlichen jährlichen GFR-Verlust bei Patienten mit IgA-Nephropathie von ca. -5-7 ml/min/Jahr <sup>(2)</sup>. Damit erreichen Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt werden und einen der PROTECT-Studie entsprechendem Ausgangs-eGFR innerhalb von ca. 8 Jahren das Stadium der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, wenn sie nicht vorher bereits an einem CKD-bedingten kardiovaskulärem Ereignis verstorben sind. Der in der PROTECT-Studie verminderte jährliche eGFR-Verlust von „nur“ -2,7 ml/min impliziert eine Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit um ca. 8 Jahre, was für Betroffene eine enorme Relevanz hinsichtlich Lebensqualität, Morbidität und Mortalität hat <sup>(3)</sup>, Supplemental Figure 8). Dies kann und sollte in der PROTECT-Studie überhaupt nicht abgebildet werden, aber das darf in keinsten Weise zur Schlußfolgerung führen, daß der Effekt auf die eGFR keine Patientenrelevanz hätte. Er bedeutet nicht weniger als 8 mehr Jahre selbstbestimmtes Leben ohne Dialyse, Erhalt der Arbeitsfähigkeit, Steuer zahlen anstatt Leistungsempfänger sein, und ca. 8x 40.000,- eingesparte Dialysekosten (mit der raschen Transplantation einer Niere, im Gegensatz zum Rest Westeuropas,</p>	<p><i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, wurde unter anderem als Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR (Slope) einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR (Slope) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung des eGFR Slope kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der Imputation fehlender Werte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann ein Patient in Deutschland nicht wirklich rechnen). Aus diesem Grund hat die Stabilisierung der eGFR bei Nierenkranken auch erhebliche sozialmedizinische Bedeutung. Den Effekt auf die eGFR als nicht patientenrelevant abzutun, ignoriert alles was wir über CKD-Progression bei IgAN wissen und den Alltag von Nephrologen und Nierenpatienten in Deutschland. Der relativ geringe Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe in der PROTECT-Studie ist nicht auf die mangelnde Wirksamkeit von Sparsentan, sondern auf die konsequente Irbesartan-Therapie in der Kontrollgruppe zurückzuführen, die den Effekt einer üblichen Standard-of-Care-Therapie übersteigt, die in allen anderen IgA-Nephropatiestudien nicht konsequent genug eingenommen wurde (real life Hintergrundtherapie mit Plazebo als Vergleich, hier Irbesartan als Vergleich).</p> <p>Eine Durchführung längerer Studien bis zum Erreichen der einzigen vom G-BA berücksichtigten Kriterien Tod/Dialyse wäre unethisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Veränderung der Nierenfunktion mittels eGFR, insbesondere der jährliche eGFR-Verlust, ist in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter Parameter, insbesondere, wenn sich hieraus eine relevante Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit ableiten lässt. Dies ist insbesondere der Fall, wenn Patienten im Stadium CKD G3 oder schlechter untersucht wurden.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der Ausführungen der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird der Endpunkt vorliegend ebenfalls ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, unten	<p>Anmerkung: Die Ablehnung der eGFR mit der Begründung „nicht patientenrelevant“ ist im Übrigen widersprüchlich zu der Anerkennung der Patientenrelevanz des CKD Stadiums G4/5, weil dieses durch eGFR definiert ist und der jährliche Abfall von eGFR bei IgA Nephropathie früher oder später zum Stadium G4/5 führen muß. Es ist unerheblich, ob jeder Patient in der PROTECT-Studie dieses Stadium erreicht, oder nicht, denn die IgA Nephropathie ist eine von Natur aus progrediente Erkrankung, die innerhalb oder außerhalb der Studie durch jährlichen eGFR-Abfall, alle GFR-Stadien durchläuft. Allein schon aus dem intrinsischen Widerspruch in der unterschiedlichen Bewertung der GFR-Stadien erkennt man die fehlende Fachkompetenz, denn ein Patient der heute noch im asymptomatischen Stadium G3 ist muß in den nächsten Jahren zwangsläufig das symptomatische Stadium G4 erreichen bevor es dann etwas später an die Dialyse geht. Diesen unwiederbringlichen Spontanverlauf der Erkrankung, kann man nicht als patientenirrelevant bezeichnen, oder man hat noch nie solche Patienten gesehen.</p> <p>Eine Durchführung längerer Studien bis zum Erreichen der einzigen vom G-BA berücksichtigten Kriterien Tod/Dialyse wäre unethisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Veränderung der Nierenfunktion mittels eGFR, insbesondere der jährliche eGFR-Verlust, ist in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter Parameter, insbesondere,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Hans-Joachim Anders

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wenn sich hieraus eine relevante Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit ableiten läßt. Dies ist insbesondere der Fall, wenn Patienten im Stadium CKD G3 oder schlechter untersucht wurden.	

## Literaturverzeichnis

- 1 Thompson, A. *et al.* Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **14**, 469-481, doi:10.2215/cjn.08600718 (2019).
- 2 Pitcher, D. *et al.* Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **18**, 727-738, doi:10.2215/cjn.0000000000000135 (2023).
- 3 Rovin, B. H. *et al.* Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* **402**, 2077-2090, doi:10.1016/s0140-6736(23)02302-4 (2023).



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sparsentan**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2024  
von 11:03 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vifor Pharma Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Müller

Herr Dr. Gladbach

Herr Roll

Angemeldeter Teilnehmender des **Nephrologischen Zentrums Villingen-Schwenningen**:

Herr Prof. Dr. Hohenstein

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Aachen**:

Herr Prof. Dr. Floege

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGFN)**:

Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke

Angemeldeter Teilnehmender der **LMU München**:

Herr Prof. Dr. Anders

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Steinl

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stadapharm GmbH**:

Frau Vollmers

Herr Fister

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Gabler

Herr Dr. Anders

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dahl

Frau Dr. Brecht

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer zweiten Anhörung für heute. Wir sind jetzt bei Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von  $\geq 1,0$  Gramm pro Tag oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  g/g.

Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, es handelt sich um ein Orphan, und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November 2024, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Vifor Pharma Deutschland GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmen Roche Pharma AG, Stadapharm GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Otsuka Pharma GmbH, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, als klinische Einzelstellungnehmer Herr Professor Dr. Hohenstein vom Nephrologischen Zentrum Villingen-Schwenningen im Verband Deutscher Nierenzentren, Herr Professor Dr. Floege vom Universitätsklinikum Aachen und Herr Professor Dr. Anders von der LMU München sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vifor Pharma Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Hardt, Herr Dr. Müller, Herr Dr. Gladbach und Herr Roll, für das Nephrologische Zentrum Villingen-Schwenningen Herr Professor Dr. Hohenstein, für das Universitätsklinikum Aachen Herr Professor Dr. Floege, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Frau Professor Dr. Weinmann-Menke, für die LMU München Herr Professor Dr. Anders, für Roche Pharma Frau Dr. Steinl und Herr Dr. Peters, für Stadapharm Frau Vollmers und Herr Fister, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Gabler und Herr Dr. Anders, für Otsuka Pharma Frau Dr. Dahl und Frau Dr. Brecht sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung einzugehen, dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Vifor?

**Herr Dr. Müller (Vifor):** Das übernehme gerne ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Müller.

**Herr Dr. Müller (Vifor):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von Sparsentan in der Therapie der Immunglobulin A-Nephropathie, kurz IgAN, Stellung zu nehmen. Bevor wir auf Sparsentan im Detail eingehen, möchte ich gerne mein Team und mich vorstellen: Mit mir sind heute hier in München Herr Dr. Amadeus Gladbach aus der medizinischen Abteilung, Herr Dr. Thomas Hardt und Herr Matthias Roll aus der Abteilung Value Access Policy anwesend. Mein Name ist Dr. Berno Müller, ich leite den Bereich Medizin bei der Vifor Pharma Deutschland.

Sparsentan ist das erste für die IgA-Nephropathie zugelassene Arzneimittel, das den Nutzenbewertungsprozess des G-BA durchläuft. Es freut mich sehr zu sehen, dass heute viele klinische Fachexperten anwesend sind und damit Ihr Interesse an diesem Projekt. Insbesondere bei der Frage zur Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte ist der Blick aus der Klinik für uns immer sehr interessant und wichtig.

Zunächst aber einen Schritt zurück: Ich möchte noch einmal einen kurzen Überblick über die Krankheit geben, bevor ich anschließend zu vorliegenden Evidenz und den Wirksamkeitsergebnissen von Sparsentan komme. Die IgA-Nephropathie ist eine seltene und schwerwiegende progrediente Nierenerkrankung, die häufig zu einer chronischen Niereninsuffizienz führt. Unter den insgesamt selten auftretenden Glomerulonephritiden ist die IgA-Nephropathie die häufigste Form. Betroffen sind vornehmlich Patienten im jungen und mittleren Lebensalter. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 40 Jahren.

In den frühen Stadien verläuft die Krankheit weitgehend asymptomatisch, aber mit der Zeit führt die IgA-Nephropathie zu erheblichen Nierenschäden. Hier ist wichtig zu betonen, dass diese Nierenschäden irreversibel sind. Wenn die Nephrone erst einmal zerstört sind, sind sie unwiederbringlich verloren. Der Patient befindet sich quasi in einer Einbahnstraße. Am Ende steht immer der Verlust der Nierenfunktion und damit die Dialyse.

In späteren Stadien ist die IgA-Nephropathie durch eine deutlich ausgeprägtere Symptomatik, starke Einschränkungen der Lebensqualität und final die Notwendigkeit von Nierenersatztherapien in Form einer Dialyse oder Nierentransplantation gekennzeichnet. Relativ zu anderen Nierenerkrankungen ist die IgA-Nephropathie schnell progredient. Zwei Drittel der Patienten erreichen das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz unter dem heutigen Versorgungsalltag schon nach zehn Jahren. Die therapeutischen Optionen in diesem Kontext sind eingeschränkt. Bisher wurden vor allem Therapien ohne spezifische Zulassung für die IgA-Nephropathie eingesetzt, insbesondere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker. Kortikosteroide werden als Rescue Medication eingesetzt. Als einziges in der IgA-Nephropathie zugelassenes Steroid steht seit Kurzem das Budesonid Kinpeygo zur Verfügung.

Es besteht ein dringender Therapiebedarf nach nichtimmunsuppressiven Therapien, um die Progression der Krankheit zu verlangsamen und die Nierenfunktion zu erhalten. Dieser Bedarf wird jetzt mit der Zulassung von Sparsentan für erwachsene Patienten mit primärer IgA-Nephropathie mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von  $\geq 1,0$  Gramm pro Tag adressiert.

Basis für die Zulassung und den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit ist die doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie PROTECT. Dies ist insofern besonders hervorzuheben, als dass die PROTECT-Studie im Therapiegebiet die einzige Studie mit aktiver Kontrolle gegenüber dem Therapiestandard in Form des maximal dosierten RAS-Inhibitors Irbesartan ist. Trotz dieses aktiven Kontrollarms konnten statistisch signifikante und beträchtliche Vorteile auf zahlreichen relevanten Endpunkten gezeigt werden. Hier sind besonders hervorzuheben: erstens, statistisch signifikante Verbesserung in der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie. Ein primäres Therapieziel in der Behandlung der primären IgA-Nephropathie ist die frühzeitige und damit häufig in einer noch asymptomatischen Krankheitsphase beginnende Vermeidung der Nierenschädigung, da diese irreversibel ist.

Der wichtigste Risiko- und Prognosefaktor für diese Nierenschädigung bzw. den Verlust der glomerulären Filtrationsrate, kurz eGFR, und der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz ist die Proteinurie. Der Endpunkt ist daher sowohl von den Zulassungsbehörden, allen Leitlinien und klinischen Fachexperten vollumfänglich akzeptiert. Unter Sparsentan wird die Senkung der Proteinurie statistisch signifikant gegenüber Irbesartan verbessert.

Zweitens, statistisch signifikante Verbesserung in der Nierenfunktion gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate eGFR. Die eGFR stellt ein akzeptiertes und geeignetes Instrument dar, um die Nierenfunktion zu messen. Auch die Einteilung in die CKD-Stadien wird anhand der eGFR bestimmt. Dementsprechend ist es wichtig, sich Veränderungen der eGFR über den Zeitverlauf anzuschauen und die Geschwindigkeit des Funktionsverlustes zu messen. Im Englischen spricht man hier von Slope. Dieser Slope ist von elementarer Bedeutung. Durch eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes wird wertvolle Zeit gewonnen, unter der der

Patient im besten Fall asymptomatisch ist und weder Dialyse noch eine Transplantation benötigt. In einer Projektion aus den Studiendaten der PROTECT-Studie zeigt Sparsentan einen Gewinn von viereinhalb dialysefreien Jahren gegenüber dem maximal dosierten heutigen Therapiestandard.

Drittens. Das Ergebnis der Vorteile hinsichtlich Proteinurie und eGFR wird deutlich, wenn wir uns einen weiteren Endpunkt anschauen, in dem unter Sparsentan statistisch signifikante Vorteile demonstriert wurden. Das ist das Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5. Hier zeigen sich in den Analysen bereits signifikante Vorteile bei den Ereigniszeitanalysen. Die geforderten Nachberechnungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigen diese Analysen und zeigen konsistente Effekte. In den Nachberechnungen sind sowohl die Endpunkte Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichen, sowie Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 statistisch signifikant. Dieser Endpunkt ist auch vom G-BA akzeptiert und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Aus Sicht von Vifor validieren die Ergebnisse in diesem Endpunkt die gezeigten Vorteile bei der Proteinurie und eGFR, da diese Endpunkte, alle, wie bereits verdeutlicht, in einem medizinischen Zusammenhang stehen.

Viertens und letztens: Abgerundet wird das Profil durch die statistisch signifikante Vermeidung von Rescue Medication in Form von Immunsuppressiva, die statistisch signifikanten Verbesserungen bei der Lebensqualität sowie ein verträgliches Sicherheitsprofil.

Im Gesamtfazit leitet Vifor auf der Basis der vorliegenden hochwertigen Evidenz und der von Sparsentan gezeigten statistisch signifikanten Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Behandlung der IgA-Nephropathie ab. Die genannten Endpunkte zur Nierenfunktion sind dabei aus Sicht von Vifor uneingeschränkt als patientenrelevant und damit nutzenbewertungsrelevant anzuerkennen.

Wir wollen hier bewusst keine Grundsatzdiskussion zu Surrogatendpunkten führen, sondern plädieren dafür, lieber die Situation von Endpunkten der bei Therapiebeginn möglichst noch asymptomatischen IgA-Nephropathie-Patienten in den Vordergrund der Diskussion zu stellen.

Vielen Dank für die Möglichkeit für diese einladenden Worte. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Müller, für diese Einführung. Ich knüpfe da sofort an. Sie haben gesagt, der entscheidende Punkt ist, dass man möglicherweise den Progress sehr relevant verlangsamen kann und damit idealiter bei Behandlungsbeginn asymptomatischen Patienten über einen längeren Zeitraum Nierenschädigungen vermeiden kann, bis irgendwann der Punkt eintritt, an dem Dialyse oder andere Maßnahmen erforderlich sind. Deshalb meine Frage an die Kliniker, um aus Ihrer Sicht etwas zu erfahren: Welche klinischen Symptome stehen bei der Erkrankung im Vordergrund? Herr Müller hat dazu ausgeführt. Wie stellen Sie in der klinischen Praxis den Therapieerfolg konkret fest? Was wäre hier etwas, was aus Ihrer Sicht am Ende des Tages maßgeblich wäre? Wer kann dazu etwas sagen, damit wir das nicht nur vom pharmazeutischen Unternehmer hören? – Herr Professor Floege, Sie haben sich als erstes gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Ich spreche heute formal als Einzelperson, aber auch als Koordinator der KDIGO-Leitlinien. Das sind die einzigen weltweiten Behandlungsleitlinien zur Therapie der IgA-Nephropathie. Ich bin an der PROTECT-Studie als Autor beteiligt, insofern sehr eng vertraut, und war früher Präsident der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und Nephrologie.

In der Klinik ist die IgA-Nephropathie im Erwachsenenalter weitestgehend so asymptomatisch, dass sie in der Regel als Zufallsbefund diagnostiziert wird. Ein Klassiker ist zum Beispiel, dass uns Augenärzte Patienten zuweisen, weil sie schwerste hypertensive Retinopathie finden. Dann fällt über den Hochdruck auf, dass die Nierenfunktion nicht normal ist und dass es eine Eiweiß- und Blutausscheidung gibt. Im jüngeren Erwachsenenalter gibt es Makrohämaturien, infekgetriggert, die relativ pathognomonisch sind, aber nicht unbedingt zwingend sein

müssen. Es gibt viele andere Gründe für Makrohämaturien. Das können Sie auch hinbekommen. Wenn Sie eine Stunde Tennis auf dem Hartplatz mit leerer Blase spielen, haben Sie hinterher wahrscheinlich auch eine Makrohämaturie. Insofern ist auch das nicht absolut pathognomonisch.

Genau das ist das Dilemma dieser Erkrankung, dass in der Regel die Patienten, die wir diagnostizieren, schon eine mehr oder weniger fortgeschrittene CKD haben. Fast niemand, der bei mir in der Sprechstunde ist, hat eine normale glomeruläre Filtrationsrate. Wir wissen das aus dem englischen RaDaR-Register – Rare Kidney Disease Registry, das ist ein nationales Register –, dass der Nierenfunktionsabfall linear läuft, steiler, je höher die Proteinurie ist, und dass diese Patienten in vielen Fällen ein 100 Prozent-Lebenszeitrisiko für einen Nierenersatz haben.

Ich habe all meinen Assistenten und der pharmazeutischen Industrie immer gesagt: Wenn ein Diabetiker an der Dialyse landet, ist das eine Katastrophe. Ein Diabetiker an der Dialyse hat in der Regel ein Überleben von maximal fünf Jahren. Das liegt unter einem metastasierten Magenkarzinom. Wenn jemand mit der IgA-Nephropathie an der Dialyse landet, dann hat er – in Anführungsstrichen – in der Regel „nur“ eine Nierenerkrankung, und das bedeutet für den Betroffenen und letztlich für uns als Kassenzahler eine lebenslange Nierenersatztherapie. „Lebenslang“ heißt in dem Kontext Jahrzehnte über Jahrzehnte. Das heißt, dieser Patient wird extrem teuer werden. Deshalb aus meiner Sicht ganz klar das Plädoyer, man muss den Funktionsabfall verlangsamen, weil diese Patienten ihre Dialyse a) erleben werden und b) sehr lange an der Dialyse oder mit einem Transplantat verbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Floege. – Ich schaue einmal in die Runde. Frau Professor Dr. Weinmann-Menke von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke (DGFN):** Ich kann das, was Herr Floege gesagt hat, in dem Sinne voll und ganz bestätigen und ergänzen. Die Patienten sind in dem Stadium für uns klinisch, wenn man nicht Laboruntersuchungen macht, asymptomatisch, sodass man nicht sagen kann, die merken etwas wie Brustschmerz oder Ähnliches, sondern die Erkrankung ist, wie das eine chronische Nierenerkrankung so an sich hat, bis zu einer weit fortgeschrittenen Erkrankung für den Patienten nicht spürbar. Das heißt, die Parameter, die wir messen, sind die eGFR, die Proteinurie und Albuminurie und die Hämaturie, um so eine Erkrankung festzustellen und das möglichst in frühen Stadien, und dann – in Anführungszeichen – „zu therapieren“, damit die Patienten nicht das fortgeschrittene Stadium erreichen.

Dementsprechend ist es für alle nephrologischen Patienten von besonderer Relevanz, dass wir sie früh diagnostizieren und dann therapieren, um dieses Fortschreiten zu verlangsamen, damit sie nicht klinisch symptomatisch werden. Was wir aber wissen, ist, dass jeder Verlust an Nierenfunktion mit dem Risiko für Mortalität, insbesondere kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität einhergeht. Die Patienten haben im Endeffekt bei einer für sie nicht spürbaren eingeschränkten Nierenfunktion ein hohes Risiko, an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken und auch zu versterben.

(Tonausfall)

**Herr Kulig:** Hier ist Herr Kulig von der Fachberatung Medizin, offensichtlich gibt es Probleme. Ich bin nicht in der Geschäftsstelle mit Herrn Hecken im Saal. Auch ich sehe oder höre nichts mehr.

(Unterbrechung durch Internetausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt versuchen wir es noch einmal, sind Sie noch alle da? Hier war der Totalausfall. – Wir hatten zum Schluss das Wort an Professor Anders von der LMU gegeben, der sich noch gemeldet hatte. Herr Professor Floege war, glaube ich, gerade noch dabei. Es ging um die Fragestellung: Wie sieht es mit den Symptomen und Therapiezielen aus? Hier setzen wir jetzt wieder an. Ich gebe Herrn Floege noch einmal das Wort, dann habe ich

eine Wortmeldung von Herrn Professor Anders und Herrn Professor Hohenstein. Die arbeite ich ab, und dann machen wir im Takt weiter. Wir machen natürlich bei der Anhörung entsprechend länger, auch wenn wir in Verzug kommen. Herr Floege, Sie noch einmal, damit wir alles komplett haben, danach Herr Professor Anders und Herr Professor Hohenstein.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Ich habe nichts mehr hinzuzufügen. Mein erster Kommentar war angekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der war angekommen. – Herr Anders und dann Herr Hohenstein, bitte.

**Herr Prof. Dr. Anders (LMU München):** Wichtig wäre, ob der Beitrag von Frau Professor Weinmann-Menke Ihrerseits protokolliert wurde. Das, glaube ich, wäre wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Weinmann-Menke, Sie waren am Anfang gut zu verstehen. Ich weiß aber nicht, was Sie danach noch gesagt haben. Vielleicht können Sie es noch einmal im Zeitraffer bringen.

**Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke (DGFN):** Ich wiederhole es kurz: Ich glaube, die wichtigsten Kernelemente sind, dass chronisch nierenkranke Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung, sprich: kurz vor der Dialyse erst Symptome entwickeln, also für sie spürbare klinische Symptome, und dass alle Stadien zuvor für den Patienten asymptomatisch verlaufen. Das heißt, die chronische Nierenerkrankung wird anhand der eGFR und der Proteinurie oder Albuminurie im Urin bestimmt und gemessen. Das ist auch das, was uns die Progression einer chronischen Nierenerkrankung und die Einschränkung der chronischen Nierenerkrankung zeigt. Das heißt, das sind die Parameter, die für uns relevant sind.

Man weiß aus vielen Studien über die letzten 20 Jahre, dass diese Einschränkung der Nierenfunktion auch schon in frühen Stadien mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko und der Mortalität und Morbidität dieser Patienten einhergeht. Auch wenn sie noch nicht kurz vor der Dialyse stehen, sondern schon weit vorher, haben diese Patienten eine deutlich erhöhte Mortalität und Morbidität. Das heißt, unser Ziel als Nephrologen ist, zu verhindern, dass die chronische Nierenerkrankung fortschreitet. Das heißt, wir müssen sie anhand der Messung der eGFR, Proteinurie, Albuminurie und Hämaturie frühzeitig diagnostizieren und dann therapieren, damit sie nicht weiter abfallen. Um das aufzuhalten und damit die Mortalität und Morbidität zu verhindern und zu reduzieren, benötigen wir neue Medikamente.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weinmann-Menke. – Herr Professor Anders und Herr Professor Hohenstein. Herr Anders, bitte.

**Herr Prof. Dr. Anders (LMU München):** Ich möchte zunächst auf das vorliegende Schriftstück der Nutzenbewertung vom G-BA eingehen, in dem behauptet wird, es gäbe keine Evidenz, dass Proteinurie ein validierter Surrogatparameter sei. Dem ist klar zu widersprechen. Es gibt eindeutige Evidenz dafür, dass dieser Surrogatparameter hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Dialysepflichtigkeit, also terminales Nierenversagen, validiert wurde. Das ist in der Literatur inzwischen gut belegt. Entsprechende Literaturstellen habe ich, glaube ich, beigelegt. Diese haben dazu geführt, dass sowohl FDA als auch EMA diese nun als validierten Surrogatparameter anerkennen. Insofern ist die Aussage in dem Schriftstück fachlich nicht korrekt.

Das Zweite, was in dem Schreiben nicht korrekt ist, ist, dass die eGFR kein patientenrelevanter Endpunkt sei, sondern nur ein Biomarker. Dem muss man aus nephrologischer Sicht strikt widersprechen. Das ist nicht richtig. Das haben meine beiden Vorredner und -rednerin gesagt. Die eGFR, insbesondere die eGFR-Slope, übersetzt sich in dialysefreie Lebenszeit. Das ist für die Patienten höchst relevant, weil die Lebensqualität an der Dialyse um vieles schlechter ist als ohne. Es wäre völlig unethisch, klinische Studien bis zum Erreichen solcher Ereignisse durchzuführen.

Man müsste Patienten in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium erst für Studien heranziehen, damit die innerhalb von zwei, drei Jahren dialysepflichtig werden. Ob irgendeine Therapie diesen Prozess in dem Stadium überhaupt noch aufhalten kann, sei dahingestellt. Das heißt, es wäre völlig unethisch, Studien entsprechend der Anforderungen des IQWiG oder dessen, was hier zugrunde gelegt wurde, Kriterien, die nur solche Endpunkte akzeptieren würden, durchzuführen. Das kann man nicht machen.

Im Übrigen liegen der Bewertung offenbar strukturelle Bedenken hinsichtlich der Berücksichtigung von Biomarkern zugrunde. Man mag an anderer Stelle in der Medizin, auch in der Nephrologie, gerne verstehen, dass man als Institution zurückhaltend ist, solche Biomarker als Endpunkte zu berücksichtigen, das gilt aber hier für die Nephrologie, für die chronische Niereninsuffizienz eindeutig nicht, weil diese Endpunkte validiert sind.

Ich möchte bei der Gelegenheit noch einmal darauf hinweisen, dass es uns vor allem darum geht, das Window of Opportunity, also das Behandlungsfenster, zu nutzen. In einem weit fortgeschrittenen Stadium der chronischen Nierenerkrankung gibt es kein Behandlungsfenster mehr, sondern wir müssen früh behandeln. Das ist die Grundlage, weshalb wir seit 50 Jahren das Mikroalbuminurie-Screening beim Diabetiker machen. Das sind kein Juckreiz, Kopfweh oder andere patientenrelevante Endpunkte, sondern da geht es darum, in einem asymptomatischen Stadium eine chronische Nierenerkrankung frühzeitig zu erkennen, damit man sie frühzeitig behandeln kann und die dialysefreie Lebenszeit hinten hinaus verlängert. Das ist etablierte Medizin, nicht nur in der Nephrologie, auch in der Diabetologie oder der Inneren Medizin generell.

Nichts anderes als dieses Konzept liegt diesen Endpunkten, die hier als Ergebnis dieser Studie zur Bewertung vorlagen, zugrunde. Es ist nichts Neues, sondern das ist Praxis seit Jahrzehnten, weil die Niereninsuffizienz weitestgehend asymptomatisch, aber dann in ihren Konsequenzen so schwerwiegend ist. Vor diesem Hintergrund würde ich die Ergebnisse, wie sie Herr Müller am Anfang dargestellt hat, als höchst patientenrelevant einstufen und dementsprechend für die Nutzenbewertung heranziehen, was in dem Schriftstück bisher nicht erfolgt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Anders. Wir nehmen das insbesondere mit Blick auf die Kritik an eGFR etc. zur Kenntnis. – Herr Professor Hohenstein, dann Frau Hager vom GKV-SV. Herr Professor Hohenstein, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hohenstein (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen):** Ich möchte das gerne unterstreichen wollen. Wenn Sie durch die Dialyseeinrichtungen gehen und junge Menschen aufsuchen, dann sehen Sie sehr schnell, dass da überproportional häufig Patienten mit dieser Erkrankung vorhanden sind, die typischerweise – das ist, glaube ich, alles schon herausgearbeitet worden – in jungen Jahren diagnostiziert werden und eine lange Krankengeschichte vor sich haben. Das sind auch typischerweise die, die irgendwann zweimal oder dreimal organtransplantiert worden sind, bis sie das Rentenalter erreicht haben und viele Komplikationen davontragen.

Trotzdem sind sie am Anfang völlig asymptomatisch. Das ist, glaube ich, einer der wichtigen Punkte, den man immer wieder herausarbeiten muss. Diese jungen Menschen sind einfach zu einer großen Kompensationsleistung fähig. Wenn Sie die fragen, sagen sie auch bei höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung, mir geht es gut. Die adaptieren sich wahnsinnig gut an diese funktionellen Einschränkungen. Trotzdem muss man sich gewahr sein, die kommen mit einer meist schon mindestens mittelgradigen Nierenfunktionseinschränkung, wie das auch in den Studien abgebildet ist. Diese bildet sich auch histologisch ab. Denen fehlt eine ganz relevante Menge an glomerulären Filterstrukturen. Die haben einen schon deutlichen Vernarbungsprozess im Organ, der nicht mehr umkehrbar ist. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt.

Für die betroffenen Menschen, mit denen man im Praxisalltag spricht, ist es ein einschneidendes Ereignis; denn die sind von einem Tag auf den anderen für den Rest ihres

Lebens krank, und man sitzt da und hat im Moment keine wirklichen Therapieoptionen, die man ihnen anbieten und ihnen verlässlich sagen kann, wir sind in der Lage, dein Krankheitsbild so gut supportiv und interventionell zu behandeln, dass du ein hohes normales Lebensalter erreichen kannst, ohne dass du irgendwann an die Dialyse musst, sondern man muss ihnen sagen, die Wahrscheinlichkeit, wie es Herr Floege dargestellt hat, dass der Betreffende in zehn Jahren Dialysepatient ist oder, wenn er Glück hat, eine Lebendspende bekommen kann, liegt sicherlich bei deutlich über 50 Prozent. Das ist, glaube ich, etwas, was man im Gesamtprozess nicht vernachlässigen darf. Deshalb ist der Gewinn, den man durch so eine Intervention erreichen kann, für diese Menschen nicht zu unterschätzen, weil es so eine lange Erkrankungs-spanne gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hohenstein. – Jetzt habe ich Frau Hager vom GKV-SV, Frau Dörries und noch einmal Herrn Professor Floege. Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Ich möchte gerne an das anknüpfen, was Professorin Weinmann-Menke angesprochen hat, nämlich die Therapie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Mich interessiert, was der Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet ist, insbesondere, wenn ein Patient unter RAS-Hemmern nicht mehr ausreichend anspricht und die Erkrankung weiterhin progredient ist. Wie wird dann weiter behandelt? Welche Stellung haben SGLT-2-Inhibitoren, die nephroprotektiv sind und in der Studie nicht eingesetzt wurden, im Anwendungsgebiet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hager. – Frau Weinmann-Menke, möchten Sie mit der Antwort auf den Behandlungsstandard beginnen?

**Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke (DGFN):** Ja, das kann ich gerne übernehmen. Primär ist es so, dass die Patienten mit IgA-Nephropathie primär mit der RAS-Inhibition behandelt werden. Da sie chronisch nierenkrank sind, das sind sie mit einer IgA-Nephropathie, wäre der aktuelle Therapiestandard, dass man dies mit einem SGLT-2-Inhibitor kombiniert, dies aber im Endeffekt bei einer Mehrheit dieser Patienten nicht ausreicht. Die haben weiterhin eine nachweisbare Proteinurie und Hämaturie, sodass die Patienten, die im Endeffekt nicht auf die Therapie ansprechen, die nächste Stufe – Es gibt im Endeffekt von der Datenlage her keine Therapie, die für uns verfügbar ist, außer der zuletzt jetzt eingesetzten, für neun Monate möglichen Therapie mit einem lokal wirksamen Steroid. Systemische Steroide sind in einer europäischen Population nicht nachweisbar erfolgreich, sondern da ist das Nutzenrisiko dem Risiko überlegen, weil es dort zu Todesfällen kommt und ebenfalls die systemische Immunsuppression, wie mehrere Studien, insbesondere die STOP-IgAN-Studie zeigen konnte, keinen Effekt zeigt, also keine Progressionsverlangsamung, sondern die Patienten profitieren nicht davon, aber sie haben ein höheres Risiko für Infektionen.

Das heißt, der Standard wäre RAS-Inhibition, SGLT-2-Inhibitor und im Endeffekt nachfolgend weitere Therapieoptionen. Dementsprechend haben wir, da es eine der häufigsten seltenen Erkrankungen ist, hier eine große Therapielücke für die Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf diese Therapie ansprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Floege dazu. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Ich war Leiter der STOP-IgAN-Studie. Wir hatten unter Immunsuppression infektiös bedingt einen Todesfall in der deutschen STOP-IgAN-Studie. Das ist die Landmarkstudie, die, glaube ich, für unseren Bereich die Immunsuppression bei IgA-Nephropathie erledigt hat. Auch da muss man klar sagen, dass in der Diskussion um Sparsentan das Vermeiden einer Immunsuppression für Patienten einen wichtigen Punkt darstellt.

Es gibt eine zweite große Studie zu Kortikosteroiden, in der wir fünf Todesfälle mit Kortikosteroiden in Asien produziert haben, alle infektiös bedingt. Insofern ist die Tatsache, dass ich, wenn ich mit Sparsentan die Proteinurie absenke, auch keine Indikation mehr zu

einer Immunsuppression habe. Das ist für mich ein sehr patientenrelevanter Punkt; denn die Leitlinien sind da etwas schwammig. Wir haben eine Studie in Asien, in der es etwas genutzt hat, aber um den Preis von Nebenwirkungen, und eine Studie in Deutschland, wo es nichts genutzt hat.

Im Dossier gibt es ein Fehlzitat aus den KDIGO-Leitlinien. Der absolut zentrale Outcome-Parameter bei IgA-Nephropathie ist Proteinurie. Der zweite wichtige ist die Ausgangs-GFR. Das ist logisch. Wer schon verloren hat, wird auch weiter verlieren. Dann muss es heißen: Darüber hinaus gibt es keine weiteren Prognosen. Die Proteinurie ist völlig unbestritten. Das haben wir auch jüngst in der ECKD, das ist eine deutsche 5.000-Patienten-Kohorte gesehen, wo Proteinurie der dominierende Prädiktor ist, was mit meinen Patienten passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Floege. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Vielleicht noch eine Anschlussfrage: Ich halte fest, dass die SGLT-2-Inhibitoren im Anwendungsgebiet auf jeden Fall Standard sind, sie sind auch nephroprotektiv. Sie wurden hier im Vergleichsarm nicht eingesetzt. Stattdessen wurde Irbesartan bei allen Patienten nach zwei Wochen auf die Höchstdosis eskaliert. Ist das das normale Vorgehen im Anwendungsgebiet? Ist das das Vorgehen, wie Sie es in der klinischen Praxis auch handhaben würden? In der Fachinformation wird von einer Kann-Empfehlung gesprochen. Ist es im Anwendungsgebiet so, dass diese Eskalation meistens ausgereizt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hohenstein hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hohenstein (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen):** Das kann man absolut so unterstreichen. Die RAS-Blockade ist in dieser Situation das, was auf unseren Parameter Proteinurie am besten wirksam ist. Das wird maximiert, das wird zum Teil auch in Situationen, in denen wir die Proteinurie nicht so beherrschen können, wie wir das möchten, supra maximal dosiert. Das kann man auch sagen, natürlich mit dem Ziel, den Blutdruck in einem niedrig normalen Bereich zu bekommen, aber vor allem, um eine möglichst große Proteinurie-Wirksamkeit herzustellen. Insofern, ja, das ist tatsächlich der klinische Alltag. Das geschieht auch andeutungsweise sehr zügig, um die Patienten möglichst rasch mit einer optimalen Therapie zu versorgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde zu den anderen Klinikern. Ich sehe keinen Widerspruch. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Vielen Dank. Damit ist die Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Dörries, Herrn Professor Floege, Frau Teupen und Herrn Kulig. Frau Dörries, bitte.

**Frau Dörries:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage bezieht sich auf die Begleitmedikation und die Folgetherapien. Wir haben in der Nutzenbewertung adressiert, dass uns eine differenzierte Darstellung zwischen dieser Begleitmedikation und den Folgetherapien fehlt. Sie haben in der Stellungnahme nachgereicht, wie viele Patienten letztendlich auf welche Standardbehandlung zurückgegangen sind, wenn Sie die Studienmedikation mit Sparsentan oder Irbesartan abgebrochen haben. Das sind 28 im Sparsentan-Arm und 48 im Irbesartan-Arm. Was uns aufgefallen ist und die Frage in den Fokus gerückt hat, was die Begleit- und Folgetherapien angeht, ist die Angabe, dass Patienten im Sparsentan-Arm, ich glaube es sind zehn, auf ARB-Hemmer, auf diese Standardbehandlung zurückgegangen sind.

Wenn man sich die Begleitmedikation oder die Angaben in dieser Begleitmedikation jedoch anschaut, dann haben während der Behandlung einige oder mehr Patienten, muss man fast schon sagen, eine ARB-Therapie bekommen. Das war sowohl gemäß der Charakterisierung der Intervention als auch in der Kontrolle eigentlich keine erlaubte Begleitmedikation. Jetzt

kam die Frage auf, ob es korrekt ist, dass die Patienten trotz dieses Begleitmedikationsplans tatsächlich ARB erhalten konnten. Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage, die sich mit der Folgetherapie daran anschließt, ist, dass hier sowohl Begleitmedikationen als auch die Folgetherapien zusammenaddiert wurden. Sind die Patienten, die Folgetherapien bekommen haben, in diesen Begleitmedikationen integriert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dörries. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Herr Dr. Gladbach, bitte.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Die RAS-Inhibition war während der Sparsentan-Behandlung nicht erlaubt. Therapieabbrecher durften wieder auf die Vormedikation zurückgesetzt werden. Es ist so, dass bis zu 30 Prozent nicht wieder auf die Vortherapie zurückgegangen sind, sodass es nicht zu einer gemeinsamen Kombination der RAS-Inhibition als auch Sparsentan gekommen ist. Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dörries.

**Frau Dörries:** Ja, zum Teil. Bezogen auf diese ARB-Therapien, das heißt Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, konnten auf die Standardbehandlung, in dem Fall eine ARB-Therapie, zurückgehen. Trotzdem gab es Begleitmedikationen, wo tatsächlich Patienten im Irbesartan-Arm auch Irbesartan bekommen haben. Wie kann das sein? Das funktioniert faktisch nicht

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gladbach.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Ich stimme Ihnen zu. Wir müssen uns das noch einmal anschauen, weil Irbesartan plus Irbesartan keinen Sinn macht.

**Frau Dörries:** Hier wäre es hilfreich, wenn Sie uns eine differenzierte Aufstellung geben, was Begleitmedikation und Folgetherapie im Rahmen der Studienabbrecher oder Studienmedikationsabbrecher war. Das wäre hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das brauchen wir bis Freitag. – Frau Dörries, bitte.

**Frau Dörries:** Die zweite Frage, die ich gerne anschließen möchte, betrifft die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer in der Studie PROTECT. Hier wissen wir, dass 28 Personen im Sparsentan-Arm und 48 im Irbesartan-Arm die Studienmedikation während dieser doppelt verblindeten Studienphase abgebrochen haben und wieder auf ihre Standardbehandlung zurückgegangen sind. Sie haben bei den Erhebungszeitpunkten in den Studienunterlagen beschrieben, dass die Patienten weiter nachbeobachtet werden sollten und im besten Fall zu der Abschlussvisite zu Woche 114 da sein sollten.

Für uns ergab sich die Frage, die wir auch in der Nutzenbewertung adressiert hatten: Wurden die Patienten, die auf die Standardbehandlung zurückgegangen sind, über den gesamten Studienzeitraum und die Studienbehandlung kontinuierlich weiter beobachtet? Oder gab es nur eine Abschlussvisite?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Dörries. Wer macht das? – Herr Gladbach, bitte.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Ja, sehr gerne. – Die Patienten wurden kontinuierlich beobachtet, sofern sie nicht aus der Studie ausgetreten sind. Die Studienabbrecher sind dokumentiert und getrennt von den Behandlungsabbrechern.

**Frau Dörries:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Dann habe ich Herrn Floege. Ich weiß nicht, ob sich das erledigt hat. Herr Floege, Sie hatten sich gemeldet, waren aber danach dran.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Es hat sich weitgehend erledigt, nur noch eine Kleinigkeit zur Rückfrage zum Behandlungsstandard: Wir haben, das haben Sie schon gehört, in Deutschland das Kinpeygo zugelassen, ein speziell verkapseltes Budesonid, also ein Korticosteroid, das überwiegend am Darm wirkt. Dieser Behandlungsstandard wird in die Leitlinien Eingang finden, die wir Anfang nächsten Jahres publizieren. Das Nefecon, so heißt das Medikament, das verkapselte Budesonid, führt aber dazu, dass Sie neun Monate lang von der Krankheitsaktivität besser werden. Sobald Sie damit aufhören, geht es unvermindert sofort wieder los. Das ist noch einen Grund, weshalb wir andere Medikamente brauchen, die das dauerhaft reduzieren; denn ich kann diesen Patienten nicht dauerhaft Budesonid verabreichen. Das hat relevante Steroidnebenwirkungen, nicht in dem Maß wie eine systemische Steroid-Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Floege, für diese Ergänzung. – Frau Teupen, PatV, dann Herr Kulig, Fb Med, und Frau Hager vom GKV-SV. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Es klang gerade an, die systemische immunsuppressive Therapie ist sehr patientenrelevant. Der Endpunkt wurde von der Fb Med in der Nutzenbewertung nicht akzeptiert. Begründet wurde dies damit, dass unklar war, wie der Endpunkt und die Gabe definiert waren. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer noch etwas dazu sagen. Wenn ich es richtig gesehen habe, gab es keine relevanten Unterschiede im Programm. Vielleicht können Sie zur Wichtigkeit des Endpunktes etwas sagen und ob es da noch Operationalisierungsprobleme gab. Das interessiert uns, weil es durchaus patientenrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer macht das für den pU? Herr Gladbach, bitte.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Wir haben gehört, dass die immunsuppressive Therapie eine Rescue Medication ist. Das ist eigentlich keine valide Therapieoption oder keine gewollte Therapieoption. Das heißt, unabhängig davon, wie hoch die Dosierung ist, wie lang die Dauer mit systemischen Immunsuppressiva ist, ist diese Therapie zu vermeiden. Der Einsatz, so hatte ich das verstanden, von Immunsuppressiva im Rahmen dieser ist als ein Ausdruck dafür zu verstehen, wie gut diese beiden Substanzen, die hier angewandt wurden, funktioniert haben, Sparsentan gegenüber maximal dosiertem Irbesartan, unabhängig davon, wie hoch die Dosierung war oder wie lang diese Therapie mit Immunsuppressiva durchgeführt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gladbach. – Frau Teupen, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Teupen:** Nicht ganz. Es muss doch trotzdem eine Operationalisierung gegeben haben, wenn es eingesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gladbach.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Bitte entschuldigen Sie, ich habe die Frage nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Es gab dann keine Operationalisierung?

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich möchte einige Worte bezüglich des Surrogatendpunkts sagen. Herr Professor Anders hat eine starke Bresche geschlagen, dass unsere wissenschaftliche Einschätzung nicht mehr zeitgemäß sei. Ja, die Zulassungsbehörden sehen diesen Endpunkt zunehmend oder fordern dazu Studien. Ich möchte aber sagen, wir haben die glomeruläre Filtrationsrate GFR als patientenrelevant für das Stadium 4 und 5 der chronischen Nierenerkrankung berücksichtigt. Von daher geht diese auch schon als von uns berücksichtigter Endpunkt ein.

Zum anderen noch einmal GFR: Was die Zulassungsbehörden eher berücksichtigen oder was in letzter Zeit vermehrt angesehen wurde und wo gegebenenfalls eine Surrogatvalidierung vorliegen könnte, ist der Slope, nicht GFR an sich, sondern wirklich der Slope, also der Anstieg. Das muss man unterscheiden. Da gibt es chronischen Anstieg und den Gesamtanstieg, also immer vom Slope, chronic Slope und total Slope. Auch da machen die Zulassungsbehörden starke Einschränkungen oder zumindest Vorsicht, dass beim chronic Slope bestimmte Annahmen gefordert sind, die nicht unbedingt valide sind, oder auch beim Gesamtslope, dass man da falsche Conclusions aufgrund von akutem Anstieg oder sonstigen Dingen erhalten könnte. Von daher will ich nur sagen, es ist nicht ganz so simpel und schwarz-weiß oder einfach, wie geschildert. Wir haben uns schon damit auseinandergesetzt. Generell muss man bei der Surrogatvalidierung schauen, ob das Krankheitsbild, die Therapieindikation dort abgebildet ist. Sind diese Wirkmechanismen untersucht? Das sind generelle Anforderungen an die Surrogatvalidierung. Wir schauen auch, was uns hier zur Bewertung vorgelegt wird. Das betrachten und beziehen wir dann ein. Aufgrund dessen sind wir zu diesem Urteil gekommen. – Das zur kurzen Erläuterung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das hat Herrn Anders natürlich zur Replik eingeladen. Bitte schön, Herr Anders.

**Herr Prof. Dr. Anders (LMU München):** Ich wollte nur darauf aufmerksam machen, dass die unterschiedliche Bewertung der eGFR je nach Stadium eine fehlende Logik beinhaltet. Sie berücksichtigen eGFR im Stadium 4, 5, weil Sie sagen, es ist dann absehbar, dass demnächst patientenrelevante Symptome oder Probleme in Erscheinung treten. Für das Stadium 3 berücksichtigen Sie es aber nicht, weil offenbar unklar ist, ob das jemals patientenrelevant wird. Herr Floege hat am Anfang die RaDaR-Daten erwähnt, aus denen klar hervorgeht, dass es ein linearer Abfall der eGFR ist. Das heißt, alles was die Patienten im Stadium 4, 5 an eGFR haben, bekommen die im Stadium 3 ein, zwei Jahre später. Das wird deshalb nicht irrelevant.

Ich denke, gerade für das deutsche Gesundheitswesen, für das die dialysefreie Lebenszeit dieser Patienten ersparte Kosten bedeutet, ganz abgesehen von der gewonnenen symptomfreien Lebenszeit für diese Patienten, ist das höchst patientenrelevant. Gerade die Abwesenheit von Symptomen bedeutet Lebensqualität. Wenn Sie einem Patienten durch eine solche Therapie zwei oder drei Jahre mehr symptomfreie Lebensqualität geben können, dann hat das höchste Patientenrelevanz. Es ist in der Bewertung unlogisch, dass man das für ein GFR-Stadium berücksichtigt, für die anderen aber nicht, wenn doch klar vorgegeben ist, dass alle diese Patienten voranschreiten. Das ist durch europäische Daten inzwischen sehr gut belegt und entspricht der Erfahrung derer, die solche Patienten behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Gladbach, dann Frau Professor Weinmann-Menke und Herrn Floege dazu, danach machen wir mit Frau Hager und Frau Dörries weiter. Herr Gladbach, bitte.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Mein Kreuz ist noch von der vorherigen Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Professor Weinmann-Menke, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke (DGFN):** Ich möchte auch auf die berücksichtigten Endpunkte in der Nutzenbewertung eingehen. Wenn Sie darlegen, dass Sie das Stadium 4 und 5 berücksichtigen, das, was Herr Anders sagte, haben Sie interessanterweise aber nicht einen eGFR-Verlust von 40 Prozent berücksichtigt, was im Endeffekt fast den Verlust der halben Nierenfunktion bedeutet, genauso wie nicht die Vorstadien, die zwangsläufig zur Dialysepflicht führen. Das beweisen sowohl europäische als auch internationale Daten.

Die Begründung, warum gerade die Stadien, die noch therapierbar sind, um das Stadium 4, 5 nicht zu erreichen, um dann nicht dialysepflichtig zu werden, nicht berücksichtigt werden, ist aus meiner Sicht genau falsch herum gedacht. Sie müssten eigentlich die frühen Stadien berücksichtigen, damit man das Stadium 4 und 5 überhaupt nicht erreicht, in dem man

dialysepflichtig wird und primär die Mortalität, die Morbidität und insgesamt die Lebensqualität des Patienten massiv ansteigen und beeinträchtigt sind.

Ebenso ist die Proteinurie nicht berücksichtigt. Das ist auch ein Parameter, der eindeutig mit dem Verlust der Nierenfunktion einhergeht, wie in verschiedenen europäischen wie auch internationalen Studien gezeigt wurde, sodass man sich fragt, wieso man das Stadium berücksichtigt, in dem eigentlich die Dialyse kaum noch aufzuhalten ist. Aber die Stadien, in denen man einen therapeutischen Erfolg hat, werden alle nicht berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weinmann-Menke. – Herr Professor Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Ich möchte das ergänzen, auch als Antwort an Herrn Kulig. Wenn Sie der Logik Ihrer Argumentation folgen, dann können Sie 70 Prozent Nierenfunktion irreversibel verlieren, und es ist nicht patientenrelevant, wenn Sie von 100 auf 30 sinken. Dann verlieren Sie noch 2 Milliliter mehr, das ist Messungenauigkeit, erreichen das Stadium 4, und dann wäre das patientenrelevant. Das ist eine Logik, die Sie nicht vermitteln können.

Punkt zwei: Für das Sparsentan in der PROTECT-Studie ist in einer Nachanalyse gezeigt worden, dass unter Sparsentan weniger Patienten CKD-Stadium 4 erreichen, patientenrelevant, der Logik folgend. Ihr letzter Punkt, für die IgA-Nephropathie seien die Surrogatendpunkte nicht gut validiert: Die IgA-Nephropathie ist die erste Erkrankung dieser seltenen Erkrankungen, bei der die FDA und die EMA auf einer sehr soliden Datenbasis sowohl einen Proteinurieabfall als auch einen eGFR-Slope-Abfall als Endpunkt akzeptiert haben. Gerade da ist die Datenbasis sehr gut und wird durch Nachfolgestudien immer weiter untermauert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kulig, möchten Sie replizieren, oder lassen Sie das so stehen? Es bringt nichts, an der Stelle eine methodische Diskussion zu führen.

**Herr Kulig:** Herr Hecken, ein Satz: Wir begrüßen natürlich, je früher eine Prävention oder Verlangsamung, Verhinderung gemacht werden kann. Nur wir wollen das auf für uns gut belastbaren Daten machen. Natürlich ist es begrüßenswert, möglichst frühzeitig im Krankheitsbild anzufangen. Wir schauen, was der Zusatznutzen ist. In dem Zusammenhang wollen wir das entsprechend evaluieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Hager, Frau Dörries und Herrn Gladbach. Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Ich möchte gerne noch eine Frage zu einem Ausschlusskriterium an die Kliniker und Klinikerinnen stellen. Es waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen das Vorhandensein von zellulären glomerulären Halbmonden in über 25 Prozent der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening auftraten. Ich möchte gerne besser verstehen, welche Patientinnen und Patienten hier konkret ausgeschlossen wurden und welchen Anteil das insgesamt vom Anwendungsgebiet ausmacht. Ausgeschlossen wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer eGFR  $\leq 30$ . Auch hier zum besseren Verständnis: Welche Patienten wurden hier konkret ausgeschlossen, und wie wichtig sind diese Patienten im Anwendungsgebiet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Ich kann das kommentieren. – Erstens. Patienten, die sehr viele Halbmonde in den Glomeruli haben, also zerstörte Kapillaren, sind a) sehr selten, b) oftmals Patienten mit einem nicht suffizient eingestellten Hochdruck. Da würde man dem Pharmahersteller oder der Studie gegenüber argumentieren, warum stellt ihr nicht erst einmal den Hochdruck ein, bevor ihr ein neues Medikament ausprobieret. Diese Patienten sind sehr selten und führen kaum nennenswert zum Ausschluss von relevanten Patientengruppen. Das Einschlusskriterium GFR unter 30 – ich bin in sehr vielen weltweiten

Studien im Leitungsgremium – haben wir praktisch in allen Studien. Inzwischen gehen pharmazeutische Hersteller auch auf eine explorative Gruppe GFR 20 bis 30, weil das von der Situation her besonders desolat ist. Diese Patienten sehen die Dialyse direkt vor sich. Aber bisher ist immer argumentiert worden, dass bei einer 30-er GFR der Immunprozess so viel zerstört hat, dass Sie am Verlauf wenig ändern werden. Das wird man sicher in der Zukunft lockern – beim SGLT-2-Hemmer tun wir das schon – und auf GFR 20 oder so etwas heruntergehen. Das führt aber nicht zum Ausschluss großer Patientenkohorten. Die typische mittlere GFR, mit der Patienten erstmalig bei uns auftauchen, liegt zwischen 50 und 80.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Floege. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Wenn die anderen Klinikerinnen und Kliniker das teilen, dann habe ich keine weiteren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe noch Herrn Professor Hohenstein, der sich gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Hohenstein (Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen):** Ich würde das gerne für das Verständnis ergänzen: Es ist nicht so, dass wir erst bei einer GFR von 0 mit der Nierenersatztherapie beginnen, sondern de facto ist es so, dass wir im Stadium 5 irgendwann in diese Situation der Evaluation für Nierenersatzverfahren, für Transplantation usw. geraten. Bei einer GFR von 10 ist ein deutlicher Teil an der Dialyse oder je nachdem, wie sich metabolische Veränderungen auf tun, auch kurz davor.

Das heißt, wir fallen nicht von 30 auf 0, und bei 0 kommt der Nierenersatz, sondern der kommt schon deutlich früher, weil dann metabolische Veränderungen, Anämie, Steuerungen im Säure-Basen-Haushalt der Elektrolyte auftreten, die eine konservative medikamentöse Therapie nicht mehr möglich machen. Das nur fürs Verständnis. Das heißt, dieses untere Drittel muss man wirklich in Gedanken herausstreichen. Da ist der Punkt gekommen, wo für die wenigsten noch eine Aussicht besteht, dass man das lange Zeit konservativ medikamentös managen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe jetzt Herrn Floege noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Floege (Universitätsklinikum Aachen):** Das war noch ein altes Kreuz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann ist das okay. – Frau Dörries und Frau Hager sind die beiden letzten, die ich auf der Liste habe. Frau Dörries, bitte.

**Frau Dörries:** Noch zwei kurze Fragen zur Methodik von gewissen Endpunkten: Wir haben in der Nutzenbewertung adressiert, dass Sie unter anderem für die ESRD unadjustierte Effektschätzer eingereicht hatten. Das haben wir primär aus Transparenzgründen gemacht, weil aus den primären Studienunterlagen ersichtlich ist, dass Sie die Analyse dieser Responder-Endpunkte mittels stratifizierter Randomisierungsvariablen durchgeführt haben sollten bzw. so geplant haben. Deshalb ist meine erste Frage: Haben Sie diese Auswertung durchgeführt? Nichtsdestotrotz will ich ergänzen, dass die Ausführungen in der Stellungnahme richtig sind, aber aus Transparenzgründen möchte ich trotzdem gerne erfahren, ob diese Analysen gefahren wurden und ob Sie die gegebenenfalls nachreichen können.

Die zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer schließe ich direkt an. Hier geht es um die Auswertung der Proteinurie und der eGFR. Sie haben hier präspezifiziert, dass Sie ein MMRM-Modell durchführen wollen. Wir haben in der Nutzenbewertung angemerkt, dass wir nicht wissen, wie viele Imputationen aufgrund fehlender Werte in das Modell eingeflossen sind. Auch hier haben Sie keine Rückmeldung in der Stellungnahme gegeben. Deshalb noch einmal die Frage: Könnten Sie uns die Informationen dazu noch zukommen lassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das?

**Herr Dr. Müller (Vifor):** Das macht Herr Roll.

**Herr Roll (Vifor):** Zur ersten Frage: Ja, haben wir. Die Daten können wir Ihnen nachreichen. Sie sind deckungsgleich mit den Daten, die Ihnen vorliegen. Das heißt, es liegt kein anderes Ergebnis vor, geht in dieselbe Richtung. Zur zweiten Frage, wie viele Imputationen wir vorgenommen haben: Die können wir Ihnen gerne nachreichen. Bis Freitag, nehme ich an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte bis Freitag. – Jetzt habe ich noch Herrn Gladbach, wobei ich nicht weiß, ob das eine alte Meldung war.

**Herr Dr. Gladbach (Vifor):** Das war eine ältere Meldung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keine weiteren Fragen mehr und gebe dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Müller?

**Herr Dr. Müller (Vifor):** Ja, das übernehme ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Müller (Vifor):** Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche und interessante Diskussion bedanken. Ich bin davon überzeugt, dass wir den großen, patientenrelevanten Mehrwert und den hohen Stellenwert von Sparsentan in der Behandlung der primären IgA-Nephropathie darlegen konnten. Wie eingangs erwähnt, zeigen sich in der Gesamtschau deutliche Vorteile. Wir sind daher überzeugt, dass Sparsentan einen deutlichen Mehrwert im Sinne eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten in der Behandlung der primären IgA-Nephropathie hat. – Vielen herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das natürlich einbeziehen und zu werten haben. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns jetzt verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr