

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)
Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sparsentan (Filspari) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
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	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sparsentan nicht abgestellt.

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

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 m² hatten und solche, die zelluläre glomeruläre Halbmonde in > 25 % der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening aufwiesen.

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 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²) und Urin-Proteinausscheidung ($\leq 1,75$ 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 $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 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 $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Das CKD-Stadium 5 wird mit einer GFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 Symptombefug 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 Symptombefug 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 (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.

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

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-Steuer (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	Jahresdurchschnitts- verbrauch 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) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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