



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sparsentan (D-1083)**

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 Nierenfunktionsverlusts 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, infektgetriggert, 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 Nierenkrankheit 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 Nierenkrankheit 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 Nierenkrankheit 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, beigefügt. 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 Erkrankungsspanne 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 Kortikosteroid, 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 ausprobiert. 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 schlieÙe 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