

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sparsentan (Filspari™)

Vifor Pharma Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT ₁	Angiotensin II-Typ-1
AT ₁ R	Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
DEARA	Dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
ET	Endothelin
ET _A R	Endothelin-Typ-A-Rezeptor
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Deutsche Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification)
ID	Identifikationsnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS	Kleinste Quadrat (Least Square)
m ²	Quadratmeter
MCS	Mentale Subskala (Mental Component Summary)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis
N	Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation
Nr.	Nummer
OLE	Open-Label-Extension
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolischer Blutdruck (Systolic blood pressure)
SE	Standardabweichung (Standard deviation)
SF	Kurze Version (Short Form)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
UP/C	Urin-Protein/Kreatinin
VAS	Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vifor Pharma Deutschland GmbH
Anschrift:	Gmunder Straße 25 813709 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vifor France
Anschrift:	100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex France

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sparsentan
Handelsname:	Filspari™
ATC-Code:	C09XX01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42766
Pharmazentralnummer (PZN)	Wirkstärke 200 mg: 18829199 Wirkstärke 400 mg: 18829207
ICD-10-GM-Code	Untergrenze ^a : N00.3, N02.3, N06.3 Obergrenze ^a : N00.3, N02.3, N02.5, N02.7, N02.8, N02.9, N06.3, N06.8
Alpha-ID	I7028, I7059, I7060, I7063, I7064, I7067, I7068, I7095, I100556, I100557, I100558, I100559, I111569, I100652, I117903, I77840, I120358
<p>a: Derzeit gibt es keinen spezifischen Diagnosecode der ICD-10-GM für die primäre IgAN und die Kodierung durch die Ärzte ist uneinheitlich ist. Daher wurden in Zusammenarbeit mit einem klinischen Spezialisten zwei Algorithmen entwickelt, die eine Untergrenze und eine Obergrenze für die primäre IgAN definieren. Die Untergrenze berücksichtigt spezifische ICD-10-GM-Diagnosecodes, die überwiegend auf Biopsien basieren. Die Obergrenze umfasst ein breiteres Feld von spezifischen und unspezifischen ICD-10-GM-Diagnosecodes, die von Ärzten zur Diagnose der primären IgAN verwendet werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Sparsentan (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).	19.04.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^c	Nicht zutreffend ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: 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).
d: Sparsentan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit dem Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 erteilte die Europäische Kommission Sparsentan am 19.10.2020 (EU/3/20/2345) eine Orphan Designation. Der Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses am 23.02.2024 bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Entsprechend sind keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen. Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan erfolgt anhand der Zulassungsstudie PROTECT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Sparsentan (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). Der medizinische Zusatznutzen gilt aufgrund des Orphan Drug-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V bereits mit der Zulassung als belegt.

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert daher auf Grundlage der Zulassungsstudie PROTECT, bei der Erwachsene mit primärer IgAN entweder mit Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan behandelt wurden.

Bei der Studie PROTECT handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie über 114 Wochen. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur Tageshöchstdosis von Irbesartan (300 mg) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE)-Hemmers und/oder Angiotensin II-Rezeptor-Blockern (ARB), eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB muss dabei mindestens der Hälfte der angegebenen Tageshöchstdosis entsprechen. Der Nachweis der IgAN erfolgt anhand einer Biopsie. Die Urin-Proteinausscheidung soll zum Screeningzeitpunkt bei $\geq 1,0$ g/Tag liegen. Die Studie PROTECT zeigt, dass 40 % der Patienten mit einer IgAN bereits in jüngeren Jahren eine schlechte Filtrationsleistung der Niere (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) sowie ein fortgeschrittenes Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease, CKD) aufweisen. Dies zeigt, dass die IgAN im Vergleich zu anderen CKD-Formen einen schnelleren progredienten Verlauf nimmt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

An die 110-wöchige doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase, in der die Studienmedikation eingenommen wird, folgt eine vierwöchige Studienphase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhalten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückkehren. Nach dem Abschluss dieser Studienphase können die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige Open-Label-Extension (OLE)-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhalten. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit bis zu 270 Wochen.

Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse der Studie PROTECT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan beziehen sich auf die Studienpopulation, die der Population gemäß Zulassung entspricht (Tabelle 1-7). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens wird aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der Studie PROTECT als Hinweis eingestuft.

Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität				
Todesfälle wurden in der Studie PROTECT im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.				
Morbidität				
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie				
Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110	Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] = -41,98 [-47,66; -35,68]	Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] = -7,70 [-17,18; 2,86]	Δ LS-Mean-Ratio [95 %-KI] = 0,629 [0,541; 0,730] p < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Urin-Protein-ausscheidung von Baseline bis Woche 110	LS-Mean (SE) = -0,70 (0,10) [-0,90; -0,49]	LS-Mean (SE) = 0,07 (0,11) [-0,14; 0,29]	Δ LS-Mean (SE) = -0,77 (0,15) [-1,07; -0,47] p < 0,001 Hedges'g = -0,48 [-0,70; -0,25]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission zu Woche 110	n/N (%) = 26/169 ^a (15,4)	n/N (%) = 5/150 ^a (3,3)	RR = 4,615 [1,818; 11,715] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR				
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase	LS-Mean (SE) = -2,90 (0,43) [-3,74; -2,06]	LS-Mean (SE) = -4,22 (0,44) [-5,08; -3,36]	Δ LS-Mean (SE) = 1,32 (0,61) [0,11; 2,52] p = 0,032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Progression der Nierenerkrankung				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen (gesamt und Einzelkomponenten), zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase	n/N (%) = 47/202 (23,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,666 [0,458; 0,971] 0,034	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Systemisch immunsuppressive Therapie				
Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (renale Indikation) während der Behandlungsphase benötigen	n/N (%) = 6/202 (3,0)	n/N (%) = 16/202 (7,9)	RR = 0,375 [0,150; 0,939] p = 0,046	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Hospitalisierungen				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Gesamtfazit zur Morbidität				Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens^a				
Klinisch relevante Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens ^b				
Mentale Subskala des SF-12 (MCS) (≥ 9 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 51/202 (25,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	HR = 1,898 [1,170; 3,078] p = 0,009	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens	
Klinisch relevante Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens ^b					
Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (≥ 15 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 49/202 (24,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,661 [0,453; 0,963] p = 0,031	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c	
Gesamtfazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^c	
Verträglichkeit^d					
UE (Gesamtraten)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 %^e					
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
PT: Schwindelgefühl	n/N (%) = 30/202 (14,9)	n/N (%) = 13/202 (6,4)	RR = 2,308 [1,240; 4,294] p = 0,009	Zusatznutzen nicht belegt	
SOC: Gefäßerkrankungen					
PT: Hypotonie	n/N (%) = 26/202 (12,9)	n/N (%) = 8/202 (4,0)	RR = 3,250 [1,508; 7,006] p = 0,002		
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %					
Für schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm wurden keine SOC-/PT-Kombinationen mit ausreichend hoher Inzidenz gefunden.					
SUE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
UE von besonderem Interesse^f				
Hypotonie-assoziierte UE				
Jegliche UE	n/N (%) = 58/202 (28,7)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,320 [1,515; 3,554] p < 0,001	
Nicht schwere UE	n/N (%) = 57/202 (28,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,280 [1,486; 3,497] p < 0,001	
Weitere UE von Interesse				
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der weiteren UE von Interesse zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Behandlungsphase: Umfasst den Zeitraum von Baseline bis zum Ende der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Phase in Woche 110				
a: Anzahl der auswertbaren Werte.				
b: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Zeit bis zur Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL 36 um ≥ 15 % nur die Subskalen herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.				
c: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens kann lediglich ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.				
d: Die UE wurden kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 dokumentiert.				
e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.				
f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie PROTECT im Rahmen der Verträglichkeitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension Verträglichkeit dargestellt.

Morbidität

Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant stärkeren Abnahme der Urin-Protein/Kreatinin (UP/C)-Ratio an Woche 110 (-41,98 % vs. -7,70 %, Δ Kleinstes Quadrat (Least Square, LS)-Mean-Ratio = 0,629 [0,541; 0,730]; $p < 0,001$). Auch die Urin-Proteinausscheidung an Woche 110 konnte unter Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan statistisch signifikant reduziert werden (-0,70 g/Tag ($\pm 0,10$ g/Tag) vs. 0,07 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag), (Δ LS-Mean = 0,77 g/Tag [-1,07; -0,47]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,48 [-0,70; -0,25]). Unter Sparsentan erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine komplette Remission zu Woche 110 (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag) (15,4 % vs. 3,3 %, relatives Risiko (RR) = 4,615 [1,818; 11,715]; $p < 0,001$).

Die Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung, Woche 6 bis Woche 110) zeigte eine Änderungsrate von -2,90 ml/min/1,73 m² ($\pm 0,43$ ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und -4,22 ml/min/1,73 m² ($\pm 0,44$ ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einem statistisch signifikant langsameren Verlust der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) (Δ LS-Mean = 1,32 ml/min/1,73 m² [0,11; 2,52]; $p = 0,032$).

Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5

Für die Zeit zum Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (Hazard Ratio (HR): 0,666 [0,458; 0,971]; $p = 0,034$) während der Behandlungsphase. Im Sparsentan-Arm erreichten 47 Patienten (23,3 %) das CKD-Stadium 4 oder 5 im Vergleich zu 65 Patienten (32,3 %) im Irbesartan-Arm. Patienten unter Sparsentan erreichten im Vergleich zu Patienten unter Irbesartan später das CKD-Stadium 4 oder 5.

Systemische immunsuppressive Therapie

Für den Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie mit renaler Indikation während der Behandlungsphase benötigen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (RR: 0,375 [0,150; 0,939]; $p = 0,046$). Unter Sparsentan benötigten nur 3,0 % der Patienten während der Behandlungsphase systemische Immunsuppressiva mit renaler Indikation, während es unter Irbesartan 7,9 % der Patienten waren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich unter Sparsentan ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die klinisch relevante Verbesserung der mentalen Subskala (Mental Component Summary, MCS) der kurzen Version (Short Form, SF-12), gemessen anhand des Kidney Disease Quality of Life (KDQOL)-36 Fragebogens, während der Behandlungsphase. Unter Sparsentan erreichten 25,2 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 9 Punkte) im Vergleich zu lediglich 12,4 % der Patienten unter Irbesartan (HR: 1,898 [1,170; 3,078]; $p = 0,009$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für die klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, zeigte sich unter Sparsentan ein statistisch signifikanter Vorteil während der Behandlungsphase. Während im Sparsentan-Arm 24,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) erzielten, waren es im Irbesartan-Arm 32,2 % der Patienten (HR: 0,661 [0,453; 0,963]; $p = 0,031$).

Für die restlichen Subskalen des KDQOL-36 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase festgestellt. Insgesamt zeigen die Mittelwerte für Sparsentan im Studienverlauf eine annähernd konstante gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. teilweise eine Verbesserung.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau zeigt die Studie PROTECT für die Vielzahl der Verträglichkeitsendpunkte keinen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während der doppelt-verblindeten 114-wöchigen Studienphase. Die in der Studie PROTECT ermittelten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fokussieren sich auf Hypotonie und Schwindelgefühl der Kategorie jegliche UE, von denen die meisten der Kategorie nicht schwere UE zuzuordnen sind.

Auf Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) zeigten sich bei den jeglichen UE des PT Schwindelgefühl statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Sparsentan (14,9 %) als unter Irbesartan (6,4 %) (RR = 2,308 [1,240; 4,294], $p = 0,009$). Auch bei den jeglichen UE des PT Hypotonie traten statistisch signifikant mehr Fälle unter Sparsentan (12,9 %) als unter Irbesartan (4,0 %) (RR = 3,250 [1,508; 7,006], $p = 0,002$) auf. Bei den schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT traten zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Hypotonie-assoziierte UE, die als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst wurden, traten bei den jeglichen UE unter Sparsentan statistisch signifikant häufiger auf als unter Irbesartan (28,7 % vs. 12,4 %, RR = 2,320 [1,515; 3,554], $p < 0,001$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich insbesondere auf die nicht schweren UE zurückzuführen, bei denen unter Sparsentan mehr Ereignisse aufgetreten sind als unter Irbesartan (28,2 % vs. 12,4 %, RR = 2,280 [1,486; 3,497], $p < 0,001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^c	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: 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). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Zusatznutzen von Sparsentan 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), gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status von Sparsentan als belegt. Für die Beleglage und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35b Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die CKD darstellt und in der Regel in eine terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) mündet. Aufgrund des Verlusts der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation. Das zentrale Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN ist die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die Verringerung der Proteinurie und den Erhalt der Nierenfunktion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend zeigte die Behandlung mit Sparsentan in der Studie PROTECT im Vergleich zu Irbesartan eine deutliche Wirksamkeit hinsichtlich:

- der stärkeren prozentualen Abnahme der UP/C-Ratio,
- der reduzierteren Urin-Proteinausscheidung,
- des Erreichens der kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag),
- des langsameren Verlustes der eGFR (ermittelt anhand einer höheren Änderungsrate),
- dem späteren Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5
- der geringeren Notwendigkeit von renal bedingten systemischen Immunsuppressiva und
- der Verbesserung der Lebensqualität

bei einem gut handhabbaren Verträglichkeitsprofil.

Die Proteinurie ist neben der eGFR einer der beiden wichtigsten Parameter zur Untersuchung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen, da es den am meisten anerkannten und untersuchten Risikofaktor für das Fortschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgAN-Patienten darstellt. Eine anhaltende Proteinurie von > 1 g/Tag wurde auf Basis von Registerdaten als stärkster Prädiktor für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert. Je niedriger die Urin-Proteinausscheidung ist, desto geringer ist die Progressionsrate. Unter Sparsentan erreichten mehr Patienten eine partielle Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag) zu Woche 110 im Vergleich zu Irbesartan (49,7 % vs. 23,3 %). Auch der Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag) zu Woche 110 war unter Sparsentan höher (15,4 % vs. 3,3 %). Zudem war auch die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Remission unter Sparsentan kürzer. Unterstützt wird der Vorteil von Sparsentan auf die Proteinurie durch die höhere prozentuale Abnahme der UP/C-Ratio sowie die geringere Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben der Proteinurie ist die eGFR ein klinisch anerkannter und etablierter Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Die Abnahme der eGFR ist direkt mit einem Verlust der Nierenfunktion assoziiert. Der unter Sparsentan erreichte geringere Verlust der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) zeigt das nephroprotektive Potenzial von Sparsentan. Gestützt wird der positive Einfluss von Sparsentan auf die Nierenfunktion auch durch die statistisch signifikant geringere Abnahme der mittleren Veränderung der eGFR. Unter Sparsentan wird die Verzögerung der Krankheitsprogression als zentrales Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN unter Sparsentan erreicht. Ausgehend von der mittleren eGFR im Sparsentan-Arm von $56,78 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 24,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lässt sich das Erreichen des patientenrelevanten CKD-Stadium 4 ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nach Behandlungsstart bei einer linearen annualisierten Änderungsrate von $-2,90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) unter Sparsentan auf neun Jahre projizieren, während dieser Status unter Irbesartan (annualisierte Änderungsrate: $-4,22 \pm 0,44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bereits nach sechs Jahre erreicht wird. Auch das CKD-Stadium 5 ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wird unter Sparsentan später erreicht als unter Irbesartan (ca. 14,5 Jahre vs. 10 Jahre). Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen zur Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 unterstützen diesen Behandlungsvorteil durch Sparsentan. Patienten unter Sparsentan erreichen im Vergleich zu Patienten unter Irbesartan später das CKD-Stadium 4 oder 5.

Unter Sparsentan benötigten zudem weniger Patienten eine renal bedingte systemische immunsuppressive Therapie und auch die Zeit bis zum Beginn dieser Therapie war unter Sparsentan länger als unter Irbesartan. Immunsuppressiva gelten als die zuletzt in Betracht gezogene Behandlungsoption für IgAN-Patienten und sind nur für Patienten indiziert, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Risiko einer Progression aufweisen. Die geringere Verwendung von Immunsuppressiva bei Sparsentan behandelten Patienten deuten zusätzlich auf den positiven Einfluss auf die Nierenfunktion hin, da das Risiko für eine Progression der Erkrankung deutlich verringert wird. Für viele Patientengruppen ist laut Fachgesellschaft von einer Immunsuppression gänzlich abzuraten und nur unter starken Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden.

Ein weiteres wesentliches Therapieziel der IgAN ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine langsamere Progression der Erkrankung. Die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in der Gesamtschau anhand der Analysen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens beobachtet werden. Die unter Sparsentan beobachteten Vorteile hinsichtlich der Subskala MCS entsprechen einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität, die sich in einer verbesserten mentalen Gesundheit, emotional-bedingten Rollenfunktion sowie sozialer Funktionsfähigkeit äußern können. Zusätzlich kam es unter Irbesartan im Vergleich zu Sparsentan zu einer relevanten Verschlechterung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung. Folglich kann während des Krankheitsverlaufes der IgAN die Behandlung mit Sparsentan dazu beitragen, die Beeinträchtigungen auf das tägliche Leben, den Zeitaufwand für den Umgang mit der Nierenerkrankung, die Frustration und das Gefühl eine Belastung zu sein, zu verringern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeichnet sich Sparsentan durch ein gutes Verträglichkeitsprofil aus. Die beobachteten Nachteile von Sparsentan in Bezug auf das Schwindelgefühl und Hypotonie können gut behandelt werden und traten überwiegend mit geringem Schweregrad auf. Zudem zeigen die Auswertungen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands (gemessen anhand der EQ-5D VAS) und der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens), dass die unter Sparsentan aufgetretenen Nebenwirkungen nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Das Auftreten von Hypotonie unter Behandlung mit Sparsentan ist eine bekannte Nebenwirkung, die unter anderem in der Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) begründet ist und in der Fachinformation aufgeführt wird. Grundsätzlich schließt das Auftreten der Hypotonie die Behandlung mit Sparsentan nicht aus. Das Weglassen oder die Anpassung der Antihypertensiva bzw. eine Dosisreduktion oder -unterbrechung von Sparsentan ist abzuwägen.

Fazit

Sparsentan adressiert den therapeutischen Bedarf der Patienten, indem es einen positiven Effekt auf die Proteinurie und die Nierenfunktion ausübt, wodurch die Krankheitsprogression verzögert wird. Die Therapie mit Sparsentan führt auch zu einem späteren Erreichen der patientenrelevanten CKD-Stadien 4 und 5. Zudem kann der Einsatz von renal bedingten, systemischen immunsuppressiven Therapien bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko unter Sparsentan reduziert werden. Mithilfe von Sparsentan kann die mentale Gesundheit, die emotional-bedingte Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit verbessert werden, wodurch die Lebensqualität aufrechterhalten wird. Bei Sparsentan handelt es sich insgesamt um eine Therapie mit einer guten Verträglichkeit.

Die Einführung von Sparsentan im Versorgungsalltag ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen von Erwachsenen mit primärer 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).

Aufgrund der Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Verträglichkeitsprofils ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die IgAN ist eine Immunkomplex-vermittelte Entzündung der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, des Glomerulums. Unter den sehr selten auftretenden Glomerulonephritiden stellt die IgAN die in Deutschland am häufigsten vorkommende Form dar. Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die CKD darstellt und in der Regel in eine terminale Niereninsuffizienz mündet. Aufgrund des Verlusts der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation.

Als stärkster Prädiktor für die Progressionsrate der IgAN gilt eine anhaltende Proteinurie von $> 0,75 - 1$ g/Tag, wobei jedes zusätzliche Gramm pro Tag über diesem Wert mit einer 10 - 25-fach rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion und dem Verlust der durchschnittlichen Nierenüberlebensrate assoziiert wird. Die durchschnittliche Progressionsrate zur terminalen Niereninsuffizienz ist dabei breit gefächert und reicht von 5 - 25 % nach zehn Jahren und 25 - 50 % nach 20 Jahren.

Bereits vor dem Übergang in die terminale Niereninsuffizienz hat die Progression der Krankheit, z. B. aufgrund chronischer Fatigue, enorme Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die Fatigue zeichnet sich durch anhaltende und extreme körperliche oder auch psychische Müdigkeit aus. Die Fatigue kann bereits als einzelnes Symptom, aber besonders in Kombination mit Schmerzen, zu einer verminderten physischen Aktivität und eingeschränkten Bewältigung des alltäglichen Lebens führen. Weitere körperliche Symptome, die bei fortgeschrittenem Verlauf der IgAN auftreten, sind sexuelle Dysfunktion, Geschmacksstörungen, Übelkeit oder auch Anorexie. Nicht selten wirken sich die physischen Symptome auf die Psyche aus und machen sich vor allem durch kognitive Dysfunktion, Depression und Angstzustände bemerkbar. Dabei steht für die Patienten besonders die Angst vor dem ungewissen Krankheitsverlauf im Vordergrund.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei fortgeschrittener CKD kann die Lebensqualität durch eine Nierentransplantation verbessert werden. Nachfolgend erfordert diese Transplantation jedoch die konsequente Einnahme von Immunsuppressiva. Die Zeit bis zum Erhalt eines passenden Spenderorgans wird mit der Dialyse überbrückt, ein körperlich anstrengender und zeitintensiver Vorgang, der die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. Darüber hinaus ist eine Rekurrenz der IgAN im transplantierten Organ nicht auszuschließen.

Der progressive Verlauf der IgAN, die Kombination aus physischen und psychischen Symptomen und die teils fordernde Therapie schränken nicht nur die körperlichen und beruflichen Aktivitäten ein, sondern haben einen gravierenden Einfluss auf das soziale Leben der Patienten und können zu einer sozialen Isolation führen. Die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit einer fortgeschrittenen CKD wird daher als vergleichbar zu der Lebensqualität im Zuge einer terminalen Krebserkrankung gesehen und ist dementsprechend dramatisch.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Therapieoptionen für Patienten mit IgAN sind sehr eingeschränkt. Als nahezu einzige zugelassene Therapieoption steht die immunsuppressive Therapie mit dem Glucocorticoid Budesonid (Kinpeygo[®]) bereit. Budesonid (Kinpeygo[®]) ist angezeigt zur Behandlung von primärer IgAN bei Erwachsenen mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression mit einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin von $\geq 1,5$ g/g. Der Einsatz systemischer Immunsuppressiva gilt unter anderem aufgrund der starken Nebenwirkungen als die zuletzt in Betracht gezogene Behandlungsoption. Bisher gibt es keine zugelassenen, nicht-immunsuppressiven Medikamente, welche die Proteinurie bei IgAN-Patienten wirksam senken und somit antientzündlich und antiproliferativ auf die Zellen des Glomerulus wirken und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern. Supportiv werden ACE-Hemmer oder ARB, wie Irbesartan, zur RAAS-Blockade in der maximal tolerierbaren Dosis bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von $> 0,5$ g/Tag empfohlen. ACE-Hemmer und ARB blockieren das RAAS über die Hemmung des Angiotensin II-Typ-1-Rezeptors (AT₁R). Darüber hinaus gilt die Blockade des Endothelin (ET)-Systems über die Bindung des Endothelin-Typ-A-Rezeptors (ET_AR) als weiterer Behandlungsansatz. Da es auch Interaktionen zwischen dem RAAS- und ET-System gibt, stellt eine Blockade des RAAS in Kombination mit der Blockade des ET-Systems einen innovativen therapeutischen Angriffspunkt dar. Therapien, die diese beiden Ansätze berücksichtigen, sind derzeit nicht verfügbar. Entsprechend stehen für IgAN-Patienten, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen, aktuell keine Therapieoptionen zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Behandlungslücke wird durch Sparsentan geschlossen, da dieser als neuartiger dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (DEARA) die klinisch etablierte RAAS-Blockade mit der ET_AR-Blockade kombiniert. Sparsentan adressiert den therapeutischen Bedarf der Patienten mit IgAN und verzögert die Krankheitsprogression bei gut handhabbarer Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^b	1.152 - 12.040
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 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). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^b	Erwachsene Patienten mit primärer 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).	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.152 - 12.040
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 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). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^b	56.634,72 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN ^b	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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).
c: Sparsentan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Bei der Anwendung von Sparsentan (Filspari™) sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Sparsentan wird von den Patienten in Tablettenform selbstständig eingenommen.

Dosierung

Die Behandlung mit Sparsentan sollte mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht werden, je nach Verträglichkeit.

Bei Patienten mit Verträglichkeitsproblemen (systolischer Blutdruck [SBP] \leq 100 mmHg, diastolischer Blutdruck \leq 60 mmHg, sich verschlechterndem Ödem oder Hyperkaliämie) wird eine Anpassung der Begleitmedikation gefolgt von einer vorläufigen Dosisreduktion oder dem Absetzen von Sparsentan empfohlen.

Wenn die Behandlung mit Sparsentan nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen wird, sollte die Wiederholung des ursprünglichen Dosierungsschemas in Betracht gezogen werden.

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten sorgfältig überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten.

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte diese Dosis weggelassen und die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Sparsentan sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Sparsentan wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-C-Klassifikation) nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Von der Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan bei Patienten mit Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2x Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal, ULN) ist abzusehen.

Für Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) kann eine Dosisanpassung empfohlen werden. Da es nur begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit schweren chronischen Nierenerkrankungen gibt, wird Sparsentan für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sparsentan sollte bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Dialysepatienten wird die Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft
- Gleichzeitige Verabreichung mit ARB, Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder Reninhemmern

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Sparsentan kann es zu einer Hypotonie kommen, wovon am häufigsten bei älteren Patienten berichtet wurde.

Wenn die Hypotonie trotz Weglassen oder Reduzierung von Antihypertensiva anhält, sollte die Dosierung von Sparsentan auf die ursprüngliche Anfangsdosis reduziert werden, bis sich der Blutdruck stabilisiert.

Bei Risikopatienten sollten die Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie sollte Sparsentan mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn sich während der Behandlung mit Sparsentan eine Flüssigkeitsretention entwickelt, wird eine Behandlung mit Diuretika empfohlen, oder es sollte die Dosis bereits eingesetzter Diuretika erhöht werden, bevor die Dosis von Sparsentan geändert wird. Bei Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn mit Sparsentan eine Flüssigkeitsretention festgestellt wurde, kann eine Behandlung mit Diuretika in Betracht gezogen werden.

Sparsentan sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden.

Um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern, sollten die Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn überwacht werden, und dann sollte die Überwachung alle drei Monate fortgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn Patienten eine anhaltende, ungeklärte, klinisch signifikante ALT- und/oder AST-Erhöpfung entwickeln, oder wenn die Erhöhungen von einem Anstieg des Bilirubins $> 2x$ ULN begleitet werden, oder wenn die ALT- und/oder AST-Erhöpfung von Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung (z. B. Gelbsucht) begleitet wird, sollte die Sparsentan-Therapie abgebrochen werden.

Sparsentan sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (teilweise ein Mechanismus von Sparsentan) oder Reninhemmern wird nicht empfohlen.

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit einem Serum-Kaliumspiegel $> 5,5$ mmol/l begonnen werden. Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktasemangel oder Glukose Galaktose-Malabsorption sollten Sparsentan nicht einnehmen.

Die Behandlung mit Sparsentan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Sparsentan ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Sparsentan kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten mit Schwindel sollten darauf hingewiesen werden, dass das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen so lange zu unterlassen ist, bis die Symptome abgeklungen sind.