

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Sparsentan (Filspari™)*

Vifor Pharma Deutschland GmbH

### Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 31.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	64
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	65
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	106

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation der IgAN nach Oxford-MEST-C-Kriterien.....	20
Tabelle 3-2: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN, stratifiziert nach der Kodierung einer Unter- und einer Obergrenze.....	37
Tabelle 3-3: Ausgeschlossene ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Spezifizierung der betrachteten IgAN-Population zur Identifikation der Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN.....	38
Tabelle 3-4: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation und zum Ausschluss von Patienten mit sekundärer IgAN.....	39
Tabelle 3-5: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022.....	44
Tabelle 3-6: 1-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022.....	45
Tabelle 3-7: Berücksichtigte OPS-Codes für Nierenbiopsien.....	47
Tabelle 3-8: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022.....	49
Tabelle 3-9: 1-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022.....	50
Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	54
Tabelle 3-11: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	55
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	56
Tabelle 3-13: Ausgeschlossene ICD-10-GM-Diagnosecodes, OPS-Codes und EBM-Codes zur Identifikation der Patienten mit primärer IgAN ohne Dialysebehandlung.....	57
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	63
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	76
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	78
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	79
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	82
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	83

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	83
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	84
Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	100
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Pathomechanismus der IgAN .....	15
Abbildung 3-2: Pathologische Veränderungen des Glomerulums bei IgAN.....	16
Abbildung 3-3: Komplexe synergistische Interaktion der Ang II- und ET-Signalwege.....	18
Abbildung 3-4: Stadieneinteilung der CKD anhand der GFR und Albuminurie.....	25
Abbildung 3-5: Dualer Angriffspunkt von Sparsentan bei der IgAN .....	33
Abbildung 3-6: Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022 .....	43
Abbildung 3-7: Herleitung der 1-Jahres-Inzidenz aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022 .....	48
Abbildung 3-8: Ermittlung der Zielpopulation aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022 .....	61

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Ausprägung der Albuminurie
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin-Converting-Enzyme)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Ang II	Angiotensin II
ARB	Ang II-Rezeptor-Blocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT <sub>1</sub>	Angiotensin II-Typ-1
AT <sub>1</sub> R	Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor
AUC <sub>0-inf3.4.1</sub>	Area Under the Curve From Zero to Time Infinity
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
C	Zelluläre Halbmonde (Crescents)
ca.	Circa
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)
CCPD	Kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse (Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
COMP	Ausschuss für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CYP	Cytochrom P450
DEARA	Dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
dt.	Deutsche
E	Endokapilläre Hyperzellularität
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
einschl.	Einschließlich
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
ET	Endothelin
ET-1	Endothelin-1
ET <sub>A</sub> R	Endothelin-Typ-A-Rezeptor
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FH	Faktor H
FHR	FH-assoziiertes Protein (FH-Related Protein)
Forschungsdatenb.	Forschungsdatenbank
g	Gramm
G	Ausprägung der eGFR/GFR
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	Glomeruläre Basalmembran
Gd-IgA1	Galaktose-defizientes Immunglobulin A1
gem.	Gemäß
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GN	Glomerulonephritis
Halbs.	Halbsatz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HAP	Herstellerabgabepreis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10-GM	Deutsche Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification)
IgA	Immunglobulin A
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
IgG	Immunglobulin G
Il-6	Interleukin-6
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
inkl.	Inklusive
IPD	Intermittierende Peritonealdialyse
IU	International Unit
k	Fallzahl
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LANR	Lebenslange Arztnummer
M	Mesangiale Hyperzellularität
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MEST-C-Score	Mesangial Hypercellularity, Endocapillary Hypercellularity, Segmental Glomerulosclerosis, Tubular Atrophy/Interstitial Fibrosis-Crescents-Score
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mmol	Millimol
MSO	Microsoft-Office
MwSt.	Mehrwertsteuer
n	Analysestichprobenumfang
NB	Nicht berichtet
Nrn.	Nummern
n.z.	Nicht zutreffend
OAT	Organic Anion Transporter
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OLE	Open-Label-Extension
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pat.	Patienten
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Potenzial des Wasserstoffs (pondus hydrogenii)
PK	Pharmakokinetik
prim.	Primärer
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RaDaR	Registry of Rare Kidney Diseases
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
RRT	Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy)
S	Segmentale Glomerulosklerose
SBP	Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose Linked Transporter-2)
STOP-IgAN	Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy
T	Tubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose
T/NK-Zell-Lymphome	T-Natürliche Killer-Zell-Lymphome

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TESTING	Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global
TGF- $\beta$	Transformierender Wachstumsfaktor beta (Transforming Growth Factor beta)
TNF	Tumor Nekrosefaktor
u. a.	Unter anderem
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
UP/C	Urinprotein/Kreatinin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vgl.	Vergleiche
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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) (1).

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 erteilt die Europäische Kommission Sparsentan am 19.10.2020 (EU/3/20/2345) eine Orphan Designation (2). Der Orphan Drug-Status wurde am 23.02.2024 im Rahmen des Zulassungsprozesses des Arzneimittels bestätigt (3).

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 gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen (4). Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert daher auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie PROTECT.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt (4). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (4).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen (1).

Der Orphan Drug-Status von Sparsentan wurde am 23.02.2024 vom Ausschuss für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt (3).

Informationen zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2022-B-225) nach § 8 AM-Nutzen V wurden der finalen Niederschrift entnommen (5).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. EMA (European Medicines Agency). Public summary of opinion on orphan designation Sparsentan for the treatment of primary IgA nephropathy; 10 February 2021; EMADOC-628903358-3052. 2021.
3. EMA (European Medicines Agency). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation. Filspari (sparsentan) - Treatment of primary IgA nephropathy EU/3/20/2345. 23 February 2024. 2024.
4. BMJV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023.
5. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-Nutzenverordnung, Beratungsanforderung 2022-B-225. 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die IgAN ist eine Immunkomplex-vermittelte Entzündung der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, des Glomerulums. Unter den sehr selten auftretenden Glomerulonephritiden (GN) stellt die IgAN die in Deutschland am häufigsten vorkommende Form dar (1). Histologisch kennzeichnet sich die IgAN durch die Ablagerung von prä- oder kodominanten Galaktose-defizienten Immunglobulin A<sub>1</sub> (Gd-IgA<sub>1</sub>)-Molekülen im Mesangium, dem Bindegewebe betroffener Glomeruli, wie im Jahr 1968 von Berger und Hinglais zum ersten Mal beschrieben (2-5). Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease, 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 (Renal Replacement Therapy, RRT) in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation (3, 5).

#### Ursachen und Pathogenese

Der Pathogenese der primären IgAN wird eine Multi-Hit-Hypothese zugrunde gelegt. Das bedeutet, dass mehrere pathophysiologische Schritte zusammenwirken müssen, damit eine glomeruläre Schädigung entsteht und die Krankheit klinisch auffällig wird (1, 6-8). Bei der IgAN basiert dieses Modell auf vier aufeinander aufbauenden Stufen, mit dem entscheidenden pathogenetischen Schritt der Ablagerung von Gd-IgA<sub>1</sub>-Autoantikörper-Immunkomplexen im mesangialen Nierengewebe (Abbildung 3-1). Zu Beginn spielt ein Defekt in der Regulation der IgA<sub>1</sub>-Produktion und dessen Glykosylierung eine wichtige Rolle. Als Konsequenz, reichern sich vermehrt IgA<sub>1</sub>-Moleküle mit einer Defizienz in der Galaktosylierung der O-Glykane in der Scharnierregion (Gd-IgA<sub>1</sub>) mit freigelegtem N-Acetylgalactosaminepitop im Blutkreislauf der Patienten an (Hit 1). Die Multi-Hit-Hypothese besagt, dass durch das gehäufte Vorkommen von Gd-IgA<sub>1</sub> eine Autoimmunantwort induziert wird und anti-Glykan-Antikörper der Immunglobulin G (IgG)-Klasse gebildet werden, die gegen das N-Acetylgalaktosaminepitop des Gd-IgA<sub>1</sub> gerichtet sind (Hit 2) (9). Physiologisch liegt IgA als Mono- oder Dimer vor, durch Bindung der IgG-Autoantikörper an die Zuckerstrukturen bilden sich jedoch größere Gd-IgA<sub>1</sub>-Autoantikörper-Immunkomplexe (Hit 3). Im Immunkomplex enthaltenes IgG kann nun durch spezifische Rezeptoren, die von Mesangiumzellen in der Niere exprimiert werden,

gebunden werden, sodass sich die Immunkomplexe im glomerulären Mesangium anreichern können (Hit 4) (10). Zur Anreicherung der Immunkomplexe trägt weiterhin bei, dass diese aufgrund ihrer Größe das feine Kapillarnetz des Glomerulums nicht passieren können und bei der Filtration des Blutes dort „hängen“ bleiben (11).

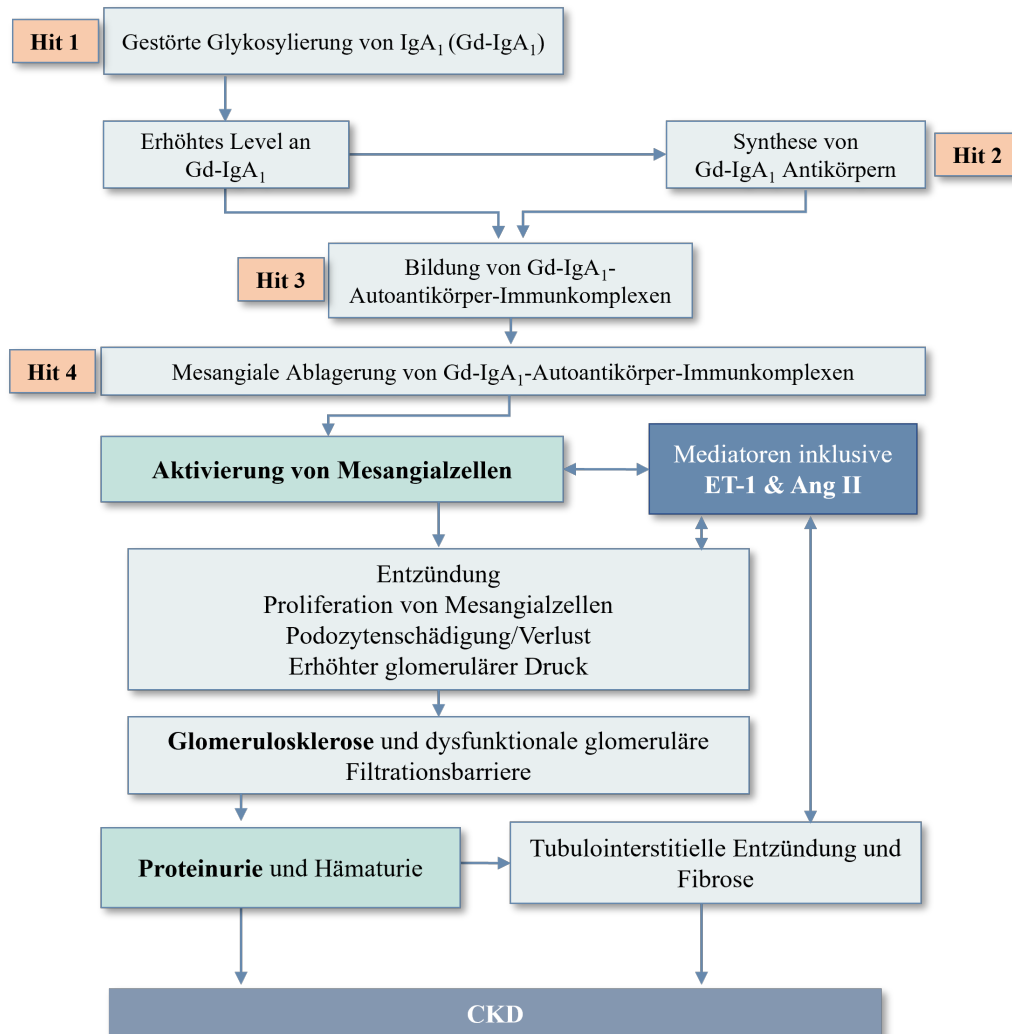


Abbildung 3-1: Pathomechanismus der IgAN

Quelle: eigene Darstellung basierend auf (4, 6, 12)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben einer erschwerten Filtration stimuliert die IgAN-induzierte Ablagerung von pathogenetischen polymeren IgA<sub>1</sub>-Immunkomplexen im glomerulären Mesangium komplexe Signalwege. Diese steigern u. a. die Proliferation von Mesangialzellen und erhöhen die Synthese von extrazellulärer Matrix (Abbildung 3-2). Zusätzlich werden infiltrierende Makrophagen, Monozyten und T-Zellen durch humorale Mediatoren in Form proinflammatorischer Zytokine (wie z. B. Tumor Nekrosefaktor (TNF), Transformierender Wachstumsfaktor beta (TGF-β), Interleukin-6 (Il-6)) und Angiotensin II (Ang II) rekrutiert und führen in Kombination mit der Aktivierung des Komplementsystems zu einer Entzündung und Fibrosierung des Nierenkörperchens (1, 6, 7, 13).



Die proinflammatorischen Mediatoren haben weiterhin einen schädigenden Einfluss auf die Podozyten, eine terminal differenzierte Zellart. Durch Ausschüttung der proinflammatorischen Mediatoren wird die Expression von Podozytenproteinen herunterreguliert. Im gesunden Glomerulum umschließen Podozyten die Glomeruluskapillaren und spielen somit eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsbarriere und verhindern so den Verlust von Proteinen in das Lumen der Bowman-Kapsel (Harnraum) (Abbildung 3-2). Eine Funktionsstörung der Filtrationsbarriere bzw. ein Verlust von Podozyten führt unter anderem zu einer Proteinurie, die wiederum entzündliche und fibrotische Schädigungen im tubulointerstitiellen Kompartiment vorantreibt und deren Ausmaß als relevanter Prädiktor für die Krankheitsprogression der IgAN gilt (14-16). Die Proteinurie-induzierten Auswirkungen sind unter anderem auf die exzessive Proteinabsorption im proximalen Tubulus zurückzuführen, die zu einer Überladung der tubulären Epithelzellen und letztendlich zu deren Überlastung und Apoptose führt (16, 17). Durch eine andauernd erhöhte Proteinabsorption kann sich die Schädigung innerhalb des Tubulussystems ausbreiten und die Infiltration von Monozyten sowie eine interstitielle Akkumulation von extrazellulärer Matrix bewirken (16). Die aktivierten Zellen im Tubulus, die interstitielle Inflammation und eine veränderte Proteinexpression sind mit einem fibrotischen Umbau der Niere assoziiert (16, 18).

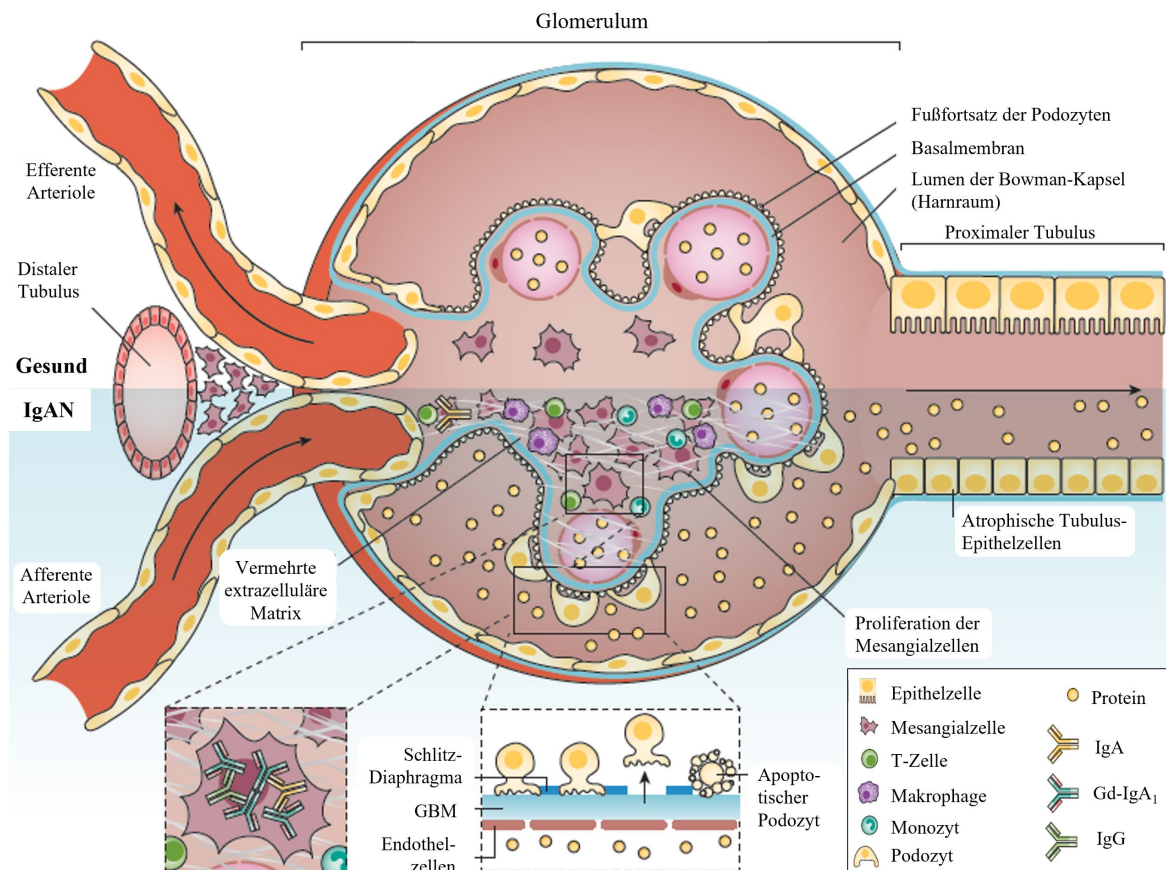


Abbildung 3-2: Pathologische Veränderungen des Glomerulums bei IgAN

Quelle: eigene Darstellung basierend auf (7)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben dem Hauptmerkmal, der Ablagerung von Gd-IgA<sub>1</sub> im Mesangium der Glomeruli, sind bei der IgAN zusätzlich Komponenten des Komplementsystems an der Pathogenese beteiligt, die eine Koablagerung im Nierengewebe zeigen. Das Komplementsystem ist Teil der angeborenen Immunabwehr. Diese löst bei Kontakt mit pathogenen Oberflächen eine Kaskade aus, die schließlich den körperfremden Mikroorganismus oder befallene Zellen eliminiert. Je nach Art des Auslösers lassen sich drei verschiedene Wege zur Aktivierung des Komplementsystems unterscheiden. Der klassische Weg, ausgelöst durch Antikörper, der alternative Weg (bei Kontakt mit aktivierenden Oberflächen) und der Lektinweg, der durch das Mannose-bindende Lektin ausgelöst wird (19). Die genaue Beteiligung des Komplementsystems bei der IgAN ist noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich bedingt bei der IgAN die Art der Komplementaktivierung die Ausprägung der Krankheitsschwere und kann einen prognostischen Faktor darstellen (19-21). Verschiedene Studien belegen, dass in etwa 90 % der IgAN-Patienten eine Koablagerung des Komplementfaktors C3, 75 % Properdin oder 30 - 90 % Faktor H (FH) in den Nierenbiopsien nachzuweisen ist, was auf die Aktivierung des alternativen Komplementweges hinweist (19). Erhöhtes FH-assoziiertes Protein (FH-Related Protein, FHR)-5- oder FHR-1-Plasmaspiegel, als Teil des alternativen Komplementweges, wurden zusätzlich als unabhängiges Merkmal für einen zunehmenden Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) identifiziert (20). Auch Moleküle, die der Komplementkaskade des Lektinweges zuzuordnen sind, sind mit einer schwereren Nierenerkrankung assoziiert (21). Ablagerungen, die auf eine Aktivierung des klassischen Weges zurückzuführen sind, sind eher selten (19).

Auf molekularer Ebene der Nierenpathophysiologie bei der IgAN spielt Ang II, als biologischer Effektor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine zentrale Rolle (Abbildung 3-3). Zum Krankheitsprozess trägt hier im Wesentlichen das vermehrte Vorkommen von Gd-IgA<sub>1</sub> und dessen aktivierende Wirkung auf die mesangiale Synthese von Ang II bei (22). Hauptsächlich wirkt Ang II über den Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor (AT<sub>1</sub>R) und vermittelt bei verstärkter Aktivierung die Einleitung von oxidativen und entzündlichen Prozessen (23). Die Ang II-vermittelte Aktivierung von Endzündungswegen in Mesangialzellen konnte bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/Tag und erhöhtem Blutdruck festgestellt werden (24). Ang II stimuliert weiterhin das Zellwachstum mesangialer Zellen und deren Produktion von extrazellulärer Matrix, was eine tubulointerstitielle Fibrose und die Glomerulosklerose bedingt (23). Die Ang II-induzierte Schädigung und Apoptose von Podozyten führt zu einer erhöhten Permeabilität der Nierenkörperchen, was in einer Proteinurie resultiert (15). Die Regulation des Blutdrucks ist eine weitere wichtige Wirkung von Ang II, da es hämodynamisch gefäßverengend wirkt. Als Folge der Vasokonstriktion wird der Blutdruck im Systemkreislauf gesteigert und dadurch auch der intraglomeruläre Druck in der Niere erhöht (25). Der Druckanstieg hat eine vermehrte TGF- $\beta$ -Synthese zur Folge, sodass die Produktion extrazellulärer Matrix nochmals gesteigert wird und die renale Fibrose dadurch weiter fortschreitet (22).

Endothelin-1 (ET-1), ein Peptid des Endothelin (ET)-Systems, welches von sämtlichen Organen des Körpers synthetisiert wird, mit dem größtem Anteil in der Niere (26). Es stellt ein weiteres Peptid dar, das an der Pathophysiologie der IgAN beteiligt ist (Abbildung 3-3). Insbesondere die Niere reagiert stark responsiv auf ET-1, da jegliche Zellen des Nierengewebes verschiedene Klassen von ET-Rezeptoren exprimieren (26). Für den Krankheitsprogress der IgAN spielt die Bindung des Endothelin-Typ-A-Rezeptors (ET<sub>A</sub>R) eine entscheidende Rolle, da ausschließlich dieser Rezeptortyp in den Glomeruli exprimiert wird und die Interaktion mit ET-1 einen ähnlichen Effekt wie Ang II vermittelt (27). Die Bindung von ET-1 erhöht die mitogene Aktivität der Mesangialzellen und stimuliert neben der Proliferation auch deren Kontraktion sowie Produktion von extrazellulärer Matrix (28). Weiterhin wird die Integrität des Endothels infolge eines Verlusts der endothelialen Glykokalyx als Teil der vaskulären Barrierschicht gestört, was zu einer endothelialen Dysfunktion führt (12). Schließlich wird die glomeruläre ET-1-getriebene Schädigung zusätzlich durch Veränderungen des Zytoskeletts und der Podozytenschädigung mit einer Rekrutierung und Infiltration von Entzündungsmediatoren weiter verstärkt (12, 29). Erhöhte ET-1-Spiegel in Nierenbiopsien von IgAN-Patienten korrelierten mit der Proteinurie und dem Risiko der IgAN-Progression nach einem Jahr (30-32). Ursächlich für die Stimulation der ET-1-Synthese sind die gestörte glomeruläre Filtrationsbarriere und Proteinurie (12, 26). Die Aktivierung von ET-1 hat wiederum einen negativen Effekt auf die Proteinurie (= höhere Proteinurie) und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Monozyten von IgAN-Patienten eine erhöhte ET<sub>A</sub>R-Expression aufweisen und die ET-1-Synthese in Mesangialzellen durch Leukozyten stimuliert wird, sodass ET-1-vermittelte Schäden zunehmen (33, 34).

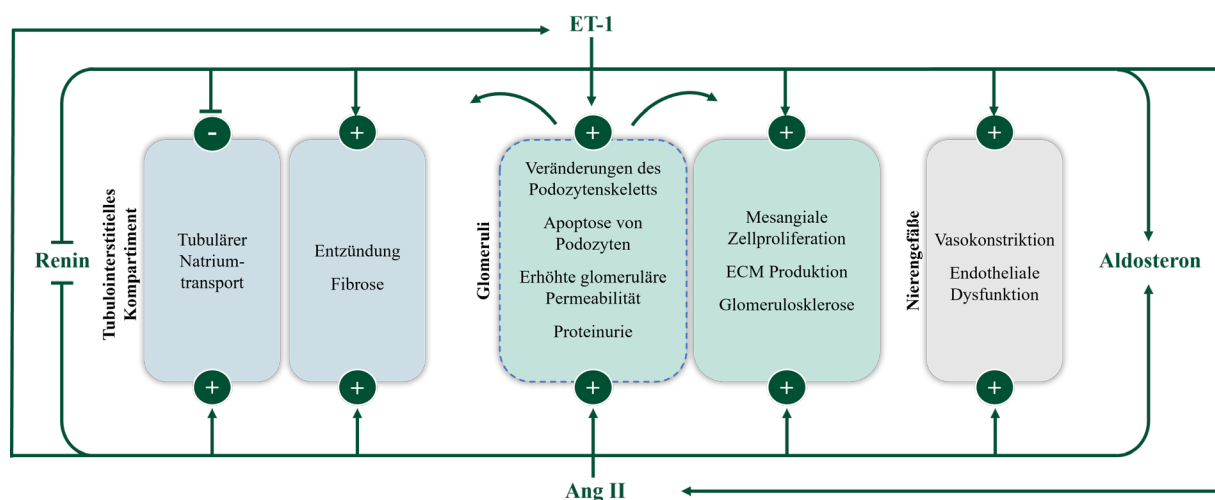


Abbildung 3-3: Komplexe synergistische Interaktion der Ang II- und ET-Signalwege

Quelle: eigene Darstellung basierend auf (35)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben den jeweiligen Auswirkungen von Ang II und ET-1 auf die Pathophysiologie der IgAN, bestehen komplexe synergistische Interaktionen zwischen dem RAAS und dem ET-System im Sinne einer Verstärkungskaskade. Ang II stimuliert die Ausschüttung von ET-1 aus dem Gefäßendothel, wodurch wiederum die vaskulären Wirkungen von Ang II gefördert werden (26).

### **Diagnostik**

Die Kriterien für die Diagnosestellung der IgAN sind begrenzt. Die Nierenbiopsie ist der einzige Weg zur Diagnosesicherung. Hierbei werden licht-, immun- und elektronenmikroskopisch die Ablagerungen der IgA-Immunkomplexe im Mesangium des Nierenkörperchens nachgewiesen (3). Das Ausmaß der Nierenveränderung wird zusätzlich zur Diagnosesicherung durch die Nierenbiopsie anhand definierter Kriterien kalkuliert und der Schweregrad klassifiziert (Mesangial Hypercellularity, Endocapillary Hypercellularity, Segmental Glomerulosclerosis, Tubular Atrophy/Interstitial Fibrosis-Crescents-Score (MEST-C-Score)) (3). Mesangiale IgA-Ablagerungen sind auch bei weiteren Grunderkrankungen zu finden, sodass die primäre IgAN differentialdiagnostisch von der sekundären IgAN abzugrenzen ist. Dazu gehören die IgA-Vaskulitis oder IgA-dominante infektionsassoziierte GN, aber auch weitere sekundäre Ursachen wie z. B. virale Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Leberzirrhose können mit IgA-Ablagerungen in der Niere assoziiert sein (3).

Bisher konnten keine Serum- oder Urin-Biomarker identifiziert werden, die eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung ermöglichen. Aufgrund des initial symptomlosen Verlaufs der IgAN erfolgt die Diagnose daher oftmals erst, wenn sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und bereits eine deutliche Proteinurie, Nierenschädigungen oder ein erhöhter Blutdruck besteht (11). Mitunter kommt jedoch auch eine zufällige Feststellung der Krankheit in frühem Stadium vor, z. B. bei der Abklärung eines hohen Blutdrucks oder aufgrund eines auffälligen Urinbefundes (1, 11).

### **Klassifikation der IgAN (MEST-C-Score)**

Auf Grundlage der histopathologischen Eigenschaften der Biopsie lässt sich die IgAN laut Oxford Klassifikation in verschiedene Stadien gliedern (36). Dabei kann das Spektrum von keinen oder minimalen bis hin zu ausgeprägten Abnormalitäten reichen. Die ursprüngliche Klassifikation umfasst den MEST - Score, basierend auf dem Ausmaß an mesangialer Hyperzellularität (M; definiert als 4 oder mehr mesangiale Zellen pro mesangialem Bereich), endokapillärer Hyperzellularität (E; fokal endokapillär proliferativ (< 50 % der Glomeruli involviert), diffus endokapillär proliferativ (≥ 50 % der Glomeruli involviert)), segmentaler Glomerulosklerose (S) sowie dem Ausmaß an tubulärer Atrophie bzw. interstitieller Fibrose (T) (36). Die Beurteilung wurde im Jahr 2017 um das Vorhandensein und die Ausprägung von zellulären Halbmonden (Crescents, C) erweitert, die durch eine sichelförmige Zellproliferation von Epithelzellen und eingewanderten Immunzellen zwischen Kapillarknäuel und Bowmanncapsel entsteht (37-39). Die Kriterien zum MEST-C-Score sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Die Charakterisierung des Nierenbiopsiematerials kann zusätzlich zur Prognoseeinschätzung für die Abwägung der therapeutischen Möglichkeiten herangezogen werden, sollte jedoch in Zusammenhang mit weiteren diagnostischen und symptomatischen Merkmalen betrachtet werden.

Tabelle 3-1: Klassifikation der IgAN nach Oxford-MEST-C-Kriterien

Kriterium	Kürzel	Score		
		Grad 0	Grad 1	Grad 2
Mesangiale Hyperzellularität	M	< 50 %	≥ 50 %	
Endokapilläre Hyperzellularität	E	Nein	Ja	
Segmentale Glomerulosklerose	S	Nein	Ja	
Tubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose	T	0 - 25 %	26 - 50 %	> 50 %
Zelluläre Halbmonde	C	0	1 - 24	≥ 25

Quelle: (1, 39)  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Risikofaktoren

### *Geografische Faktoren*

Die starke geografische Variabilität der IgAN ist Gegenstand von Diskussionen, da die Krankheit im pazifischen Raum, im Gegensatz zu Europa und Nordamerika (10 - 20 %), mit 40 % einen deutlich größeren Anteil innerhalb der GN hat (1). Gründe könnten sowohl die länderspezifischen, unterschiedlichen Häufigkeiten der Nierenbiopsie, variable Lebensstile oder die ethnische Abstammung sein, da die häufigste Erkrankungsrate bei Personen asiatischer Abstammung zu sehen ist, gefolgt von Europäern und am seltensten bei dunkelhäutigen Personen (4, 11).

### *Umwelt- und Lebensstilfaktoren*

Verschiedene Umweltfaktoren sowie auch der Lebensstil können einen großen Einfluss auf den Verlauf der IgAN ausüben. So begünstigen Nikotinkonsum und eine mangelhafte z. B. zinkarme oder fettreiche Ernährung die Progression der Nierenerkrankung (40).

Eine Schleimhautexposition gegenüber Infektionserregern, z. B. bei einer Entzündung der Atemwege, kann zu einem Anstieg des zirkulierenden Gd-IgA<sub>1</sub> führen und damit auch die Anzahl der Antikörper steigern, was wiederum zum Fortschreiten der Krankheit führen kann (6, 40). Weiterhin wird den im Darm ansässigen kommensalen Mikroben, die größtenteils durch den Lebensstil und Umweltfaktoren beeinflusst werden, ein Anteil an der Entstehung der IgAN zugesprochen, da sie ihrerseits unter anderem einen Einfluss auf das Immunsystem besitzen (41, 42).

### ***Geschlecht und Alter***

Bei Betrachtung des Geschlechterverhältnisses lässt sich ebenfalls eine geografische Variabilität zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Regionen erkennen. So zeigt die westliche Welt eine doppelt so häufige Erkrankungswahrscheinlichkeit für männliche Individuen während das Geschlechterverhältnis im Pazifikbereich ausgeglichen ist (1, 4). Ein Grund für die zum männlichen Geschlecht verschobene Diagnoserate könnte eine häufigere Biopsierate bei Männern sein (43).

Obwohl die primäre IgAN in jeder Altersstufe auftreten kann, manifestiert sich die Krankheit üblicherweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (11, 44, 45). Gemäß den Ergebnissen einer britischen Patientenkohorte Research der UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) hat diese Altersgruppe zudem ein erhöhtes Risiko für einen progressiveren Verlauf der primären IgAN. Demnach lag das mediane Alter von 326 Patienten, die bei Beobachtungsbeginn bereits ein CKD-Stadium 5 aufwiesen bzw. sich einer Nierenersatztherapie unterziehen mussten, bei 38 Jahren (44). Auch Patienten (1.838 Patienten), die zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns eine durch Biopsie bestätigte IgAN-Diagnose besaßen und zusätzlich eine eGFR von  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Proteinurie von  $\geq 1$  g/Tag aufwiesen, jedoch noch nicht das CKD-Stadium 5 erreicht hatten, besaßen ein medianes Alter von 39 Jahren (44). Das mediane Diagnosealter aller IgAN-Patienten der RaDaR-Kohorte (4.147 Patienten) lag bei 40,4 Jahren (46).

Diese Daten werden durch eine retrospektive Analyse deutscher Krankenkassendaten für das Jahr 2022 gestützt, dessen Auswertung ein mittleres Alter inzidenter, männlicher Patienten im Jahr 2022 von 34,5 Jahre (Median: 37,50, Standardabweichung (Standard Deviation, SD): 18,67) bis 42,7 Jahren (Median: 48, SD: 22) demonstrierte. Die Bestimmung des Alters inzidenter, weiblicher Patientinnen war aufgrund der geringen Patientenzahl und Datenschutzbestimmungen nicht möglich (47). Für prävalente Patienten lag das mittlere Alter bei Männern bei 52,72 (Median: 54,00, SD: 16,30) und bei Frauen bei 59,15 Jahren (Median: 61,00, SD: 18,75) und war zwischen den Geschlechtern ausgeglichen (47).

### ***Genetische Prädisposition***

Neben der idiopathischen Entstehung der IgAN können auch genetische Faktoren eine große Rolle spielen. In etwa 10 % der Fälle tritt die IgAN familiär gehäuft auf, unter anderem mit einer starken Heredität für Gd-IgA<sub>1</sub> (4, 6, 48).

Bislang konnten verschiedene Allele für eine genetische Prädisposition identifiziert werden, die in diverse biologische Prozesse involviert sind, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit (4, 49). Die Häufigkeit der genetischen Prädisposition folgt der geografischen Verteilung, sodass chinesische Patienten den größten Anteil ausmachen und dieser bei Europäern und Dunkelhäutigen bzw. Afroamerikanern geringer ist (4, 50). Zu den identifizierten Genen gehören unter anderem Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC), der die Präsentation von Antigenen determiniert (4). Zusätzliche Mutationen wurden in Genen identifiziert, die an der Regulation der mukosalen Immunantwort beteiligt sind (1, 51). Weiterführend können genetische aber auch epigenetische

Faktoren die Immunantwort auf Infektionserreger und Nahrungsantigene negativ beeinflussen (6, 40, 41). Mutationen von Genen des Komplementsystems können ebenfalls zur Entstehung der IgAN beitragen (4). So wurde gezeigt, dass eine Mutations-induzierte Fehlfunktion von FH-Proteinen eine unkontrollierte Aktivierung des alternativen Komplementweges auslösen (20).

### **Krankheitsbild und natürlicher Verlauf der IgAN**

Die klinischen Verläufe der IgAN weisen eine beträchtliche Heterogenität auf (3). Das Krankheitsbild kann sowohl symptomlos sein und milde Urinbefunde wie eine Mikrohämaturie oder geringgradige Proteinurie mit langem stabilen Verlauf zeigen, aber auch eine schnell fortschreitende GN ist möglich (1). Der chronisch schleichende Charakter der IgAN, der letztendlich mit einer Progression in höhere CKD-Stadien verbunden ist, wird unter anderem durch das Auftreten einer Proteinurie und Hämaturie bedingt und verstärkt. Bei einem großen Anteil der Patienten führt die Erkrankung letztendlich zu einer terminalen Niereninsuffizienz (52). Die durchschnittliche Progressionsrate zur terminalen Niereninsuffizienz ist dabei breit gefächert und reicht von 5 - 25 % nach zehn Jahren und 25 - 50% nach 20 Jahren (52). Die Analyse der britischen RaDaR-Kohorte ergab bei 4.147 untersuchten IgAN-Patienten eine mediane Nierenüberlebenszeit von etwa 10,7 Jahren bis zum ersten Nierenversagen (46, 53). Im Beobachtungszeitraum von bis zu acht Jahren erlitten 60 % der Patienten ein Nierenversagen (46). Unter weiterer Berücksichtigung des mittleren Diagnosealters von nur 40,4 Jahren wird ersichtlich, dass diese Patienten im vitalsten Abschnitt ihres Lebens auf eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation angewiesen sind und das gewohnte Leben drastisch beeinträchtigt wird (46). Aber auch bereits vor dem Übergang in die terminale Niereninsuffizienz hat die Progression der Krankheit große Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, da z. B. aufgrund chronischer Müdigkeit die Ausübung alltäglicher Aktivitäten für ein normales, aktives Leben stark eingeschränkt wird (54). Das Leitsymptom ist oftmals die Hämaturie, die sich in unterschiedlichem Ausmaß zeigen kann (55). Etwa 30 - 40 % der Patienten entwickeln eine episodische Makrohämaturie, meist in Verbindung mit einer Infektion der oberen Luftwege oder des Magen-Darm-Traktes (11, 52). Diese Assoziation kommt zustande, da IgA eine bedeutende Rolle in der antimikrobiellen Barrierefunktion der Schleimhäute besitzt und aufgrund einer Infektion vermehrt gebildet wird (6). Bei etwa 70 % der Patienten liegt eine isolierte Mikrohämaturie und/oder minimale Proteinurie bei normaler Nierenfunktion vor, was sich häufig in einem über Jahrzehnte lang stabilen Verlauf äußert und die betroffenen Personen vorerst keine Symptomatik erleben (1).

Als weiteres Hauptsymptom und prognostischer Marker der IgAN gilt die Proteinurie, deren Intensität aufgrund der entzündlichen Vorgänge und daraus entstehenden gestörten Filtrationsbarriere im Verlauf der Krankheit zunimmt. Maßgeblich wurde gezeigt, dass ein Schwellenwert für die Proteinurie von  $> 1$  g/Tag mit einer schlechteren Prognose für die Krankheit in Bezug auf das Nierenüberleben verbunden ist und Patienten mit einer Proteinurie von  $< 1$  g/Tag eine bessere Prognose besitzen (14, 53). Auch die klinische Remission der IgAN wird abhängig von dem Grad der Proteinurie bewertet. Laut der Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)-Leitlinie für GN ist die komplette Remission als Senkung der Proteinurie auf  $< 0,3$  g/Tag definiert (3). Das kann unter derzeitiger Therapie bei lediglich 5 - 30 % der IgAN-Patienten beobachtet werden (1, 11, 52).

Neben dem vermehrten Ausschwemmen von Proteinen über den Urin aus dem Körper wirkt sich der entzündlich-fibrotische Umbau auch auf die Filtrationsleistung der Niere aus. Die Filtrationsleistung der Nierenkörperchen kann anhand der eGFR, definiert als Menge an Primärharn (ml), die pro Zeiteinheit (min) in den Nierenkörperchen filtriert wird, bestimmt werden. Physiologisch nimmt die eGFR bereits ab einem Alter von 35 Jahren mit einer durchschnittlichen jährlichen Rate von 1 ml ab (56). Bei der progredienten IgAN nimmt die eGFR jedoch drastischer ab, sodass bei Patienten (mit einer persistierenden Proteinurie von  $\geq 0,75$  g/Tag) trotz Therapie mit einer RAAS-Blockade eine jährliche Abnahmerate der GFR zwischen 2 und 7 ml beobachtet wurde (57-60). Für diese Patienten mit reduzierter eGFR gilt ein erhöhtes Sterberisiko sowie erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hospitalisierungen (61). Im Verlauf der IgAN kann die Nierenfunktion so stark eingeschränkt werden, dass die Patienten eine terminale Niereninsuffizienz erleiden und auf eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation angewiesen sind. Im Gegensatz zu anderen Arten der primären GN ist bei der IgAN bereits eine subnephrotische Proteinurie von 1 g/Tag mit einem deutlichen Verlust der GFR verbunden (14, 53, 62-64).

Neben der chronischen Nierenfunktionsabnahme kann es bei IgAN auch in seltenen Fällen zu einem schnell fortschreitenden Verlauf kommen (1, 3, 65). Eine schnell fortschreitende IgAN ist definiert als eine Abnahme der eGFR von  $\geq 50$  % über einen Zeitraum von  $\leq 3$  Monaten, wenn andere Ursachen einer schnell fortschreitenden GN ausgeschlossen wurden (3). In einer chinesischen Studie wurde ein prozentualer Anteil von 2,3 % IgAN-Patienten ermittelt, die den zuvor genannten Kriterien der KDIGO entsprachen (66). Ein akutes Nierenversagen tritt selten auf ( $< 5$  %) und meist als Folge einer starken Entzündung, bei der mehr als die Hälfte der Zellen morphologisch halbmondförmig verändert werden, oder als Folge einer tubulären Verstopfung, die durch Ansammlung von Erythrozyten aufgrund einer plötzlichen massiven Hämaturie entsteht. Dieses Phänomen ist bei adäquater Behandlung reversibel, jedoch haben IgAN-Patienten mit einem akuten Nierenversagen ein signifikant höheres Risiko, im Verlauf der Krankheit ein terminales Nierenversagen zu entwickeln (11, 67). Das Auftreten des nephrotischen Syndroms mit ausgeprägter Proteinurie, Hypoalbuminurie, Ödemen und Hyperlipidämie bei IgAN-Patienten ist ebenfalls sehr selten und liegt ebenfalls in etwa bei 5 % (3, 11).

### **Progressionsfaktoren für die IgAN**

Zur verbesserten Einschätzung des Krankheitsverlaufes der IgAN können zuvor identifizierte Progressionsfaktoren herangezogen werden. 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 schnelleren Verschlechterung der Nierenfunktion und einer geringeren Nierenüberlebensrate assoziiert ist (14, 65). Daten aus der Patientenversorgung des britischen RaDaR-Registers bewerteten die mediane Nierenüberlebenszeit ebenfalls zusammen mit der Proteinurie. Gemäß den Ergebnissen des Registers waren Proteinurie-Werte von  $\geq 1$  g/Tag mit einem signifikant steileren Abfall der eGFR verbunden (53). Demnach verringerte sich das mediane Nierenüberleben für prävalente Patienten mit IgAN und einer Proteinurie von  $\geq 1$  g/Tag auf 6,4 Jahre, verglichen zu 13,9 Jahren bei Patienten mit einer Proteinurie von  $< 1$  g/Tag. Auch eine persistierende Mikrohämaturie ist mit dem fortschreitenden Verlust der Nierenleistung assoziiert.



Des Weiteren gelten eine reduzierte (e)GFR von  $< 60 - 80$  ml/min in Abhängigkeit des Alters zu Diagnosestellung und ein unzureichend regulierter arterieller Blutdruck ( $> 140/90$  mmHg) als starke negative prognostische Faktoren für das Nierenüberleben (3, 65, 68). Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine eingeschränkte Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, präsentieren, adipös sind (Body-Mass-Index, BMI,  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>), Nikotin konsumieren oder männlich sind, weisen ebenfalls ein höheres Risiko für die Progression der IgAN auf. Weitere klinische Faktoren, die mit der Krankheitsprogression assoziiert sind, sind das erhöhte Vorkommen von Gd-IgA<sub>1</sub> und zugehörig der erhöhte Spiegel an anti-Gd-IgA<sub>1</sub>-Antikörpern im Serum der Patienten (49, 69).

Morphologische Charakteristika des Nierenbiopsates können zusätzlich Hinweise auf die Krankheitsprogression geben. Hierzu zählen ein entzündliches Infiltrat, die Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, deren Ausmaß mit Hilfe des MEST-C-Scores klassifiziert wird. Auch die Existenz von zellulären Halbmonden lässt einen potentiellen Rückschluss auf die Progressionsrate zu (49, 52).

### **IgAN als schwere Form der CKD**

Die Nierenleistung nimmt im Verlauf der Krankheitsprogression der IgAN durch die pathologischen Strukturveränderungen der Niere kontinuierlich ab. Ein gradueller Abbau der Nierenleistung wird zusammenfassend als CKD eingeordnet. Dabei ist die IgAN die in der Regel schneller progrediente Form der CKD, die noch dazu in deutlich jüngerem Lebensalter auftritt.

Laut der KDIGO ist die CKD definiert als Abnormalität der Nierenstruktur und -funktion, die seit mehr als drei Monaten besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die CKD wird – ohne Betrachtung der Pathogenese – anhand der Ausprägung der eGFR/GFR (G1, G2, G3a, G3b, G4 und G5) und Albuminurie (A1, A2 und A3) in verschiedene Kategorien eingeteilt (siehe Abbildung 3-4). Patienten im Stadium G1 oder G2 sind meist symptomlos und zeigen eine normale oder nur leichte Einschränkung in der Nierenleistung. Fällt die GFR während eines Zeitraums von mindestens drei Monaten unter  $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, (entspricht Stadium G3a), liegt eine CKD vor, bei meist moderat eingeschränkter Nierenfunktion (70, 71). Patienten im CKD-Stadium G4 weisen eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von  $15 - 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf. Das CKD-Stadium 5 erreichen Patienten mit einer GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und erleben somit eine terminale Niereninsuffizienz, die mit einer Dialysepflicht oder einer Nierentransplantation verbunden ist (70).

GFR-Kategorie			Albuminkategorie		
			Stadium, Bereich und Bedeutung		
			A1	A2	A3
			< 30 mg/g	30 - 300 mg/g	> 300 mg/g
Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Bedeutung	normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	stark erhöht
G1	≥ 90	normal bis hoch			
G2	60 - 89	leicht erniedrigt			
G3a	45 - 59	leicht bis moderat vermindert			
G3b	30 - 44	moderat bis stark vermindert			
G4	15 - 29	stark vermindert			
G5	< 15	terminale Niereninsuffizienz			

Abbildung 3-4: Stadieneinteilung der CKD anhand der GFR und Albuminurie

a: falls keine anderen Marker für Nierenerkrankungen/Niereninsuffizienz

Quelle: modifiziert nach (70)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Einfluss der IgAN-Symptomatik auf die Lebensqualität

Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität von IgAN-Patienten wird in der Regel erst sichtbar, wenn sich die Nierenerkrankung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, zeigt sich jedoch teils dramatisch. Die meisten Analysen zur Lebensqualität wurden bislang anhand von Patienten erstellt, die bereits eine terminale Niereninsuffizienz aufweisen und dialysepflichtig sind oder bereits eine Nierentransplantation erhalten haben. Bei Studien zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität chronisch Nierenkranker ergab sich eine konsistente Reduktion der Lebensqualität parallel zur Reduktion der GFR und der Proteinurie (54, 72, 73). Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist demnach besonders schwerwiegend für diejenigen Patienten, die ein fortgeschrittenes CKD-Stadium G4, bzw. G5 erreichen (7, 54, 74, 75).

Zu den Symptomen, die mit Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen, gehören bei einem Großteil der IgAN-Patienten Flankenschmerz, bedingt durch den Nierenbezug und die chronische Fatigue (54, 76, 77). Die Fatigue zeichnet sich durch anhaltende und extreme körperliche oder auch psychische Müdigkeit aus (76-78). Bereits als einzelnes Symptom aber besonders Kombination mit den Schmerzen kann es zu einer verminderten physischen Aktivität und der eingeschränkten Bewältigung des alltäglichen Lebens führen. Neben der physischen Aktivitätseinschränkung bewirkt diese Symptomatik einen Rückzug aus dem Sozialleben (78), die im schlimmsten Fall eine soziale Isolation zur Folge hat.

Weitere körperliche Symptome, die bei fortgeschrittenem Verlauf der IgAN, als Merkmale einer CKD und der verminderten Ausscheidung von toxischen Stoffwechselabbauprodukten aus dem Körper, auftreten sind sexuelle Dysfunktion, Geschmacksstörungen, Übelkeit und Anorexie, sowie Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen und -brüche. Auch ein CKD-induzierter Pruritus, Ödeme, Sehstörungen, Neuropathien und Schlaflosigkeit können auftreten (7). Nicht selten wirken sich die physischen Symptome auf die mentalen Gegebenheiten aus und machen sich vor allem durch kognitive Dysfunktion, Depression und Angstzustände bemerkbar (7, 54, 76). Dabei steht für die Patienten besonders die Angst vor dem ungewissen Krankheitsverlauf im Vordergrund, aber auch die Aussicht zukünftig nierenersatzpflichtig zu werden bereitet laut der National Kidney Foundation große Sorge (78).

Zwar kann die Lebensqualität insgesamt durch eine Nierentransplantation verbessert werden, erfordert jedoch nachfolgend die konsequente Einnahme von Immunsuppressiva, darüber hinaus ist eine Rekurrenz der IgAN im transplantierten Organ nicht auszuschließen. Die Zeit bis zum Erhalt eines passenden Spenderorgans wird mit der Dialyse überbrückt, ein körperlich anstrengender und zeitintensiver Vorgang, der die Lebensqualität stark einschränkt (79). Einige Dialysepatienten benötigen beispielsweise mehr als drei Stunden nach jeder Behandlung, um sich von den Strapazen der Dialyse zu erholen (76). Die Dialyse ist darüber hinaus gerade während der ersten drei bis sechs Monate nach Initiation mit einem erhöhten Risiko verbunden zu versterben (siehe auch Abschnitt Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz) (80-82). Eine Analyse von 1.230.295 chronisch nierenkranken Patienten assoziierte für Patienten mit CKD neben dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie z. B. Herzversagen eine erhöhte Hospitalisierungsrate (61). Eine Hospitalisierung bedeutet für den Patienten eine erhebliche Minderung der Lebensqualität, da je nach Aufenthaltsdauer das soziale und berufliche Umfeld stark beeinträchtigt werden. Auch körperliche Symptome wie die Rückbildung der Muskulatur oder Thrombosen können auftreten und somit eine Rückkehr in den Alltag erschweren (83, 84).

Der progressive Verlauf, 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 Sozialleben der Patienten und können zu einer sozialen Isolation führen (73, 78). 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 (73).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet Erwachsene mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  g/g) (85).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Bisherige Therapieoptionen**

Für die Behandlung der IgAN waren bis zum Jahr 2022 keine spezifischen Therapieoptionen verfügbar, obwohl die Pathophysiologie der IgAN inzwischen gut verstanden ist und mögliche therapeutische Zielstrukturen für pharmakologische Interventionen bekannt sind (3, 11, 63, 86). Nationale, deutsche Leitlinien zur Behandlung einer IgAN liegen derzeit nicht vor. Gemäß KDIGO, einer unabhängigen, globalen wissenschaftlichen Organisation, die evidenzbasierte klinische Leitlinien für Patienten mit Nierenerkrankungen entwickelt und publiziert, ist das Behandlungsziel für Patienten mit IgAN eine Verlangsamung des Fortschreitens der Nierenerkrankung durch die Kontrolle des Bluthochdrucks und der Proteinurie (3). Diese Empfehlung basiert auf zahlreichen Registerevaluierungen, die diese Parameter als Hauptfaktoren für das Voranschreiten der CKD identifizierten (3, 14, 87).

#### ***Supportive Therapie***

Die Basis der Behandlungsstrategie stellt gemäß KDIGO-Leitlinien im Rahmen einer optimierten supportiven Therapie, zur Kontrolle des Blutdrucks und der optimalen Senkung der Proteinurie auf  $< 1$  g/Tag, sowie eine RAAS-Blockade durch die Gabe von Angiotensin-konvertierendem Enzym (Angiotensin-Converting-Enzym, ACE)-Hemmern oder Ang II-Rezeptor-Blockern (ARB) dar. Unterstützend werden Lebensstiländerungen (salzarme Diät, Gewichtskontrolle und Beenden des Zigarettenkonsums) und Diuretika, unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos, angeraten. Die KDIGO-Empfehlungen, einschließlich einer Tageshöchstdosis von ACE-Hemmern oder ARB, gilt für IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von  $> 0,5$  g/Tag, unabhängig davon, ob ein Bluthochdruck vorliegt (3, 88).

Durch die spezifische Blockade des AT<sub>1</sub>R mit ARB und der damit einhergehenden verminderten Wirkung von Ang II konnte in verschiedenen Studien eine Reversibilität der Proliferation der Mesangialzellen, eine Senkung der Proteinurie und zusätzlich eine Verminderung von Entzündung und Fibrose des Glomerulums und des tubulointerstitiellen Kompartimentes erreicht werden (25, 89). Unter den ARB sind Irbesartan und Losartan neben der Behandlung der essenziellen Hypertonie zur Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung indiziert (90, 91). Irbesartan und Losartan haben in groß angelegten, klinischen Studien bei Patienten mit Nephropathie und Typ-II-Diabetes einen zusätzlich nephroprotektiven Effekt gezeigt, der über den Einfluss auf den Blutdruck hinausgeht (92, 93). Zudem wurde ein positiver Einfluss von Losartan auf die

Podozytenadhäsion nachgewiesen (94). In einer Metaanalyse von acht Studien konnte durch die Behandlung mit ARB bei Patienten mit erheblicher Proteinurie und einer Nephropathie ohne Diabetes mellitus und ohne Bluthochdruck eine signifikante Verminderung der Proteinausscheidung gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (95). Valsartan konnte zudem in einer randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) gegenüber Placebo die Proteinurie vermindern und Nierenfunktionsstörungen verringern (96).

ACE-Hemmer greifen an anderer Stelle in das RAAS ein, indem sie die Umwandlung von inaktivem Angiotensin I zu aktivem Ang II inhibieren (23). Unter den ACE-Hemmern konnte in RCTs ein verbessertes renales Outcome bei IgAN-Patienten für die ACE-Hemmer Enalapril im Vergleich zu einer anderen nicht auf der RAAS-Blockade basierenden, antihypertensiven Therapien (97) bzw. für Benazepril im Vergleich zu Placebo (98) erzielt werden. In Deutschland ist der ACE-Hemmer Ramipril zugelassen bei einer manifesten glomerulären, nicht diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie  $\geq 3$  g/Tag (99).

Klinische Studien zeigen, dass eine Verminderung der Proteinurie nephroprotektiv wirkt und einen positiven Einfluss auf die IgAN ausübt (16, 100). Eine Reduktion der Proteinurie auf  $< 1$  g/Tag wird als prognostischer Marker für eine Verbesserung des Nierenzustands bei IgAN und als adäquates Therapieziel angesehen (3). Dieser Zielwert ist jedoch mit den bisherigen Behandlungsempfehlungen, gestützt auf ACE-Hemmer oder ARB, bei 50 % der Patienten nicht erreichbar (98, 101, 102). Zum einen bleibt bei vielen Patienten, trotz der optimierten Therapie zur RAAS-Blockade und der damit einhergehenden Blutdruckkontrolle, eine anhaltende Proteinurie bestehen. Zum anderen wurde in verschiedenen Studien demonstriert, dass Patienten mit persistierender offener Proteinurie von  $\geq 0,75$  g/Tag oder  $\geq 1$  g/Tag eine durchschnittliche annualisierte Verlustrate der eGFR von bis zu 7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erleiden (57-60). Auch die Hypothese einer weiteren Verminderung der Proteinurie durch einen additiven Effekt der Kombination aus ACE-Hemmern und ARB konnte nicht bestätigt werden, sodass diese Kombination für IgAN-Patienten nicht empfohlen wird (3, 103). Anstatt der kombinierten Gabe sollten ACE-Hemmer oder ARB allein in den jeweiligen Tageshöchstdosis verwendet werden (3, 103).

Somit hat ein großer Anteil der IgAN-Patienten trotz einer maximalen supportiven Therapie ein erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression, was den Bedarf an neuen Medikamenten verdeutlicht, die eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion und ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz verhindern.

### ***Immunsuppressive Therapie***

Für Patienten, die trotz maximaler supportiver Therapie über drei Monate weiterhin ein hohes Risiko einer fortschreitenden CKD aufweisen, definiert als Proteinurie  $> 0,75 - 1$  g/Tag, sollte gemäß KDIGO eine sechsmonatige immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden in Erwägung gezogen werden. Die KDIGO empfiehlt die Glucocorticoide Predniso(lo)n. Bei einer schnell fortschreitenden IgAN empfiehlt die KDIGO eine immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden oder Cyclophosphamid (3).

Eine Dauertherapie der IgAN mit systemisch wirksamen immunsupprimierenden Medikamenten verlief bislang jedoch nicht erfolgversprechend. Die internationale „Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global“ (TESTING)-Studie konnte bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von  $> 1$  g/Tag zwar einen positiven Effekt von Corticosteroiden auf die Nierenfunktion zeigen, wurde jedoch nach 2,1 Jahren Nachbeobachtungszeit vorzeitig beendet. Grund dafür waren schwere Komplikationen in 14,7 % der mit Steroiden behandelten Patienten mit zwei tödlichen Verläufen im Vergleich zu nur 3,2 % schwerwiegenden Komplikationen im Placebo-Arm (57). Zudem konnte in der „Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy“ (STOP-IgAN)-Studie kein signifikanter Vorteil einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie gegenüber der alleinigen supportiven Therapie hinsichtlich der Remissionsrate und der GFR-Verlustrate bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von  $> 0,75$  g/Tag über eine Studiendauer von drei Jahren gezeigt werden. Zusätzlich traten schwere Infektionen, eine gestörte Glukosetoleranz und/oder eine Gewichtszunahme häufiger unter einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie auf (104). Auch ein Follow-Up über zehn Jahre konnte keinen Vorteil der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz, der GFR-Verlustrate und dem Versterben der IgAN-Patienten aufzeigen (105). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Auswertung einer schwedischen Kohorte, welche demonstrierte, dass sowohl der Einsatz von Steroiden als auch die Anwendung anderer Immunsuppressiva mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate von IgAN-Patienten verbunden ist (106). Zusammenfassend lässt sich mit Glucocorticoiden die akute Progression der IgAN bzw. CKD kurzfristig bremsen, was aber offenbar keinen Einfluss auf das Nierenüberleben hat. Auch das zeigt den Bedarf für neue Therapieoptionen.

Nutzen und Risiken der einzelnen immunsuppressiven Therapieoptionen sollten daher aufgrund der bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der IgAN ausführlich mit dem Patienten besprochen werden. Die letzte Möglichkeit für die Patienten ist laut KDIGO das Angebot der Teilnahme an klinischen Studien (3, 58). Bei IgAN-Patienten mit einer eGFR  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Diabetes, Adipositas, latenten Infektionen wie viraler Hepatitis, sekundären Erkrankungen wie einer Leberzirrhose, aktiven Magengeschwüren, unkontrollierten psychiatrischen Erkrankungen oder schwerer Osteoporose sollte keine Behandlung mit Glucocorticoiden erfolgen (3).

### Neuartige Therapieoptionen

Eine in Deutschland seit dem Jahr 2022 neu zugelassene und verfügbare immunsuppressive Therapie mit lokaler Wirkstofffreisetzung ist Budesonid (Kinpeygo<sup>®</sup>). Im Jahr 2022 wurde Budesonid (Kinpeygo<sup>®</sup>) 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 angezeigt (86). Eine Indikationserweiterung von Budesonid (Kinpeygo<sup>®</sup>) erfolgte im Jahr 2024: Kinpeygo<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer IgAN mit einer Urin-Proteinausscheidung von  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,8$  g/g). Für diese Indikationserweiterung liegt eine positive Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion vor (107). Eine Zulassung wird in Kürze erwartet. Eine schwedische Kohortenstudie demonstrierte eine 23 %-ige Senkung der Urin-

Albuminausscheidung unter Anwendung von Budesonid, während es auf den Abfall der eGFR je nach Berechnungsmethode einen moderaten oder keinen Effekt demonstrierte (108). Da die Freisetzung von Budesonid auf das Ileum begrenzt wird, wird lediglich eine lokale pharmakologische Wirkung (ohne exzessive, systemische Steroid-Nebenwirkungen) propagiert. Laut Hersteller traten jedoch in der Zulassungs-studie – trotz der lokalen Wirkung – aufgrund der chronischen Einnahme die Glucocorticoid-bedingten Nebenwirkungen, wie u. a. Immunsuppression, adrenale Suppression, Sehstörungen, Akne, Ödeme bei 5 - 10 % der Patienten auf (86). Die Behandlungsdauer Patienten in der Placebo-kontrollierten Studie betrug neun Monate, sodass unter Betrachtung einer (lebens-) langen Einnahme eine Zunahme dieser Symptomatik zu erwarten ist (86, 109, 110).

Für die grundsätzliche Behandlung der CKD ist der Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose Linked Transporter-2, SGLT-2) Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) zugelassen. Dies gilt jedoch nicht für die spezifische Behandlung der IgAN. Die Hemmung von SGLT-2 kann dazu führen, dass der intraglomeruläre Druck gesenkt wird. Dies kann sich positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion auswirken (111, 112). In der DAPA-CKD-Studie verringerte Dapagliflozin das Risiko eines Nierenversagens und verlängerte die Überlebenszeit von Studienteilnehmern mit und ohne Diabetes. Auch Patienten mit IgAN profitierten von der Behandlung mit Dapagliflozin. So zeigten diese Patienten eine geringere Abnahme der eGFR und eine um 26 % verringerte relative UP/C-Ratio, verglichen zu Patienten, die Placebo erhielten (111). Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren wird – ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus – von der KDIGO derzeit jedoch nicht für die IgAN empfohlen (3). Die NICE-Leitlinie zur Technologiebewertung erkannte die Anwendung von SGLT-2 Hemmern in Kombination mit Budesonid zur Kontrolle des mit IgAN verbundenem kardiovaskulären Risikos an (113). Die Sicherheit und Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern in Kombination mit Sparsentan (dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist, DEARA) bei Patienten mit IgAN wird zudem in zwei laufenden Studien untersucht. Dazu gehört die Open-Label-Extension (OLE)-Phase der Phase III-Substudie PROTECT, sowie die explorative Phase II-Studie SPARTACUS (114, 115).

Welchen Einfluss die im Jahr 2022 neu zugelassene Therapieoption Budesonid (Kinpeygo<sup>®</sup>) und das für die CKD zugelassene Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) langfristig auf die Therapielandschaft für IgAN-Patienten haben, kann momentan jedoch noch nicht abgeschätzt werden.

### ***Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz***

Im Verlauf der IgAN nimmt die Leistungsfähigkeit der betroffenen Glomeruli zunehmend ab, und gleichermaßen die Filtrationskapazität der Niere. Wenn der graduelle Abbau der Nierenleistung unter den bisher verfügbaren Therapieoptionen bis zur terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet, stellt ein Ersatz der Nierentätigkeit in Form der Dialyse oder sogar eine Nierentransplantation die letzte Behandlungsmöglichkeit dar (116).

Die Dialyse wird als lebensverlängernde Maßnahme zum Ersatz der Nierentätigkeit angewendet. Dennoch haben junge Patienten, die aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz dialysepflichtig werden, im Durchschnitt eine um bis zu 40 Jahre verkürzte Lebenserwartung und damit eine geringere Lebenserwartung als die gemittelte Lebenserwartung von Krebspatienten (117). Während die verbleibende Restlebenszeit von 20-jährigen Patienten ohne terminale Niereninsuffizienz bei 61 Jahren liegt, wird die verbleibende Restlebenszeit eines 20- bis 24-jährigen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf nur noch 21,9 Jahre geschätzt (118). Des Weiteren hat die Dialyse u. a. durch die starke physische und psychische Beanspruchung erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität, da die meisten Patienten unter Betrachtung des jungen Diagnosealters von etwa 39 Jahren im vitalsten Abschnitt ihres Lebens auf eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation angewiesen sind (11, 44, 45). Dazu gehören u. a. der enorme zeitliche Aufwand der Dialyse selbst, aber auch die körperliche Anstrengung der Prozedur, die es den Patienten erschwert, im Nachgang alltägliche Aufgaben zu erledigen und gegebenenfalls ein vollwertiges Sozialleben zu führen (78).

Schätzungsweise 7 - 20 % der Patienten in Europa und Australien in Langzeitdialyse- und Nierentransplantationsprogrammen sind auf die IgAN zurückzuführen (119). Daher wird die IgAN auch als eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bei Nierenersatztherapie-pflichtigen Patienten mit primärer GN gesehen.

Wenn die Nierenleistung drastisch abgenommen hat, kann eine Nierentransplantation unabdingbar werden. Als Indikation zur Nierentransplantation und Voraussetzung zur Aufnahme in die Warteliste zur Nierentransplantation gilt in Deutschland – in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Organtransplantation – das nicht mehr rückbildungsfähige, terminale Nierenversagen (Stadium G5), das zur Erhaltung des Lebens eine chronische Dialysebehandlung erforderlich macht (120). Im Jahr 2022 standen in Deutschland insgesamt 8.496 Menschen auf der Warteliste für eine Organtransplantation. Der überwiegende Anteil von 6.683 Menschen wartete auf eine Nierentransplantation (121). Der Mangel an Spendern steht einer erfolgreichen Therapie jedoch entgegen, sodass jährlich hunderte von Patienten mit Nierenversagen, die auf eine Transplantation warten, sterben (121). Für Deutschland wurde im Jahr 2021 dabei ein Anteil von 4,2 % Patienten verzeichnet, die während der Wartezeit auf eine neue Niere versterben (122).

Auch wenn die Lebenserwartung aufgrund einer Nierentransplantation im Vergleich zur Dialyse steigt, ist die erwartete Restlebenszeit gegenüber der Normalbevölkerung nach wie vor um etwa 15 Jahre reduziert und mit einem hohen Risiko für einen Transplantatverlust verbunden (117, 123). Bei etwa 20 % der Nierentransplantatempfänger ist die IgAN ursächlich für ein Nierenversagen und wird nach einer immunologischen Abstoßung oder dem Tod mit einem funktionierenden Transplantat als dritthäufigste Ursache für ein Transplantatversagen gelistet (124, 125). Das Risiko für eine Rekurrenz nach Nierentransplantation zeigt bei IgAN-Patienten eine hohe Variabilität. Eine klinische Rekurrenz wird zwischen 15 - 50 % der Fälle berichtet (125). Eine histologische Rekurrenz ist häufiger und tritt je nach Zeitraum zwischen Transplantation und Biopsie in > 50 % der Fälle auf. Gemäß den KDIGO-Leitlinien wird



empfohlen, Patienten mit primärer IgAN nicht von einer Transplantation auszuschließen, jedoch das Risiko einer Rekurrenz zu berücksichtigen und mit dem Patienten zu besprechen (123). Trotz einer möglichen Rekurrenz bleibt die Nierentransplantation die beste Therapieoption im Falle einer IgAN mit terminaler Niereninsuffizienz (3).

Insgesamt weisen IgAN-Patienten mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen eine deutlich verminderte Lebenserwartung auf. Dies zeigt eine schwedische Kohortenstudie in der die Lebenserwartung bei Patienten mit IgAN im Vergleich zur Gesamtbevölkerung um sechs Jahre vermindert war (106). In einer norwegischen Population konnte zudem eine fast zweifach erhöhte Sterberate für IgAN-Patienten nachgewiesen werden (126) und auch Studien der Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) (127) und Südkorea (128) zeigen ein erhöhtes Sterberisiko für IgAN-Patienten.

Die dargelegten Limitationen der bisherigen Therapieoptionen machen deutlich, dass in der Indikation der primären IgAN ein hoher Bedarf an neuen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen besteht. 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. Die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für die IgAN sind in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt. Dies gilt insbesondere für die Untergruppe von Patienten, die trotz einer dreimonatigen optimierten Behandlung eine persistierende Proteinurie von  $> 1$  g/Tag zeigen und somit ein hohes Risiko aufweisen, ein terminales Nierenversagen zu entwickeln.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Sparsentan**

Sparsentan ist ein neuartiger DEARA, der den leitlinienkonformen Therapiestandard der RAAS-Blockade mit der ET<sub>A</sub>R-Blockade kombiniert. Klinische Studien haben gezeigt, dass der duale, selektive Antagonismus von Ang II und ET-1 durch Sparsentan eine stärkere Verminderung der Proteinurie erreichen kann als die maximal indizierte alleinige RAAS-Blockade allein (129). In der pivotalen Phase III-Studie PROTECT bewirkte Sparsentan bei IgAN-Patienten gegenüber der alleinigen RAAS-Blockade mit Irbesartan eine 40 % stärkere Verminderung der Proteinurie (130). Dabei wurde in der mit Sparsentan-behandelten Kohorte ein Anteil von 78 % an Patienten ermittelt, bei denen die Urin-Proteinausscheidung auf  $< 1$  g/Tag gesenkt werden konnte (partielle Remission). Für einen Anteil von 31 % Patienten konnte die Urin-Proteinausscheidung sogar auf  $< 0,3$  g/Tag gesenkt werden (komplette Remission). Neben einem längeren Zeitraum bis zum Eintreten der Remission, war dies unter Irbesartan nur bei 53 % (partielle Remission) bzw. 11 % der Patienten (komplette Remission) zu beobachten (130). Folglich kann unter Sparsentan die Progression der Nierenerkrankung und die Entwicklung der terminalen Insuffizienz verlangsamt werden. Vor dem Hintergrund, dass ein ausreichender therapeutischer Effekt mittels alleiniger RAAS-Blockade bei 50 % der IgAN-Patienten bisher nicht erreichbar ist und dem sich daraus ergebenden therapeutischen Bedarf stellt Sparsentan somit eine Therapieoption mit hohem therapeutischem Potenzial dar.

Bei Bindung von Sparsentan werden die intrazellulären Ang II- und ET-1-getriebenen Signalwege über ET<sub>A</sub>R- und AT<sub>1</sub>R-Bindung in der Niere beeinflusst und die molekularen Mechanismen, die zu einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion führen, antagonisiert (siehe Abbildung 3-5).

Die Nierenleistung und die Langzeitentwicklung der IgAN korrelieren eng mit der Proteinurie und den dadurch induzierten tubulointerstitiellen Schädigungen und der graduelle Abbau der Nierenleistung hat im fortgeschrittenen Stadium der IgAN ultimativ eine Dialysepflichtigkeit oder Nierentransplantation zur Folge (7).

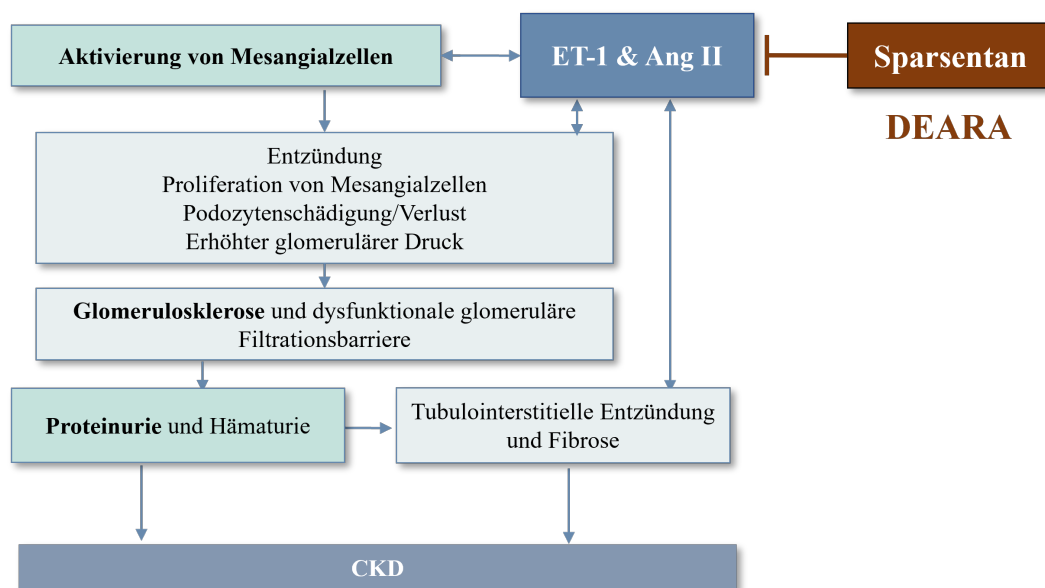


Abbildung 3-5: Dualer Angriffspunkt von Sparsentan bei der IgAN

Quelle: (4, 6, 7, 12, 130)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Eingreifen von Sparsentan in die pathophysiologischen Mechanismen der IgAN und die damit einhergehende Verminderung der Proteinurie verlangsamt laut der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III Studie PROTECT die Krankheitsprogression der IgAN und das Fortschreiten des Funktionsverlusts der Niere zu einer terminalen Niereninsuffizienz effektiv (130). Aufgrund dessen kann die Lebensqualität der IgAN-Patienten durch Sparsentan indirekt verbessert werden, da die Einschränkungen, die mit einer fortschreitenden Nierenerkrankung, dem Übergang in höhere CKD-Stadien und der letztendlichen Dialysepflichtigkeit einhergehen, hinausgezögert werden können.

Für Patienten, die trotz maximaler supportiver Therapie mit der RAAS-Blockade weiterhin ein hohes Risiko einer fortschreitenden CKD aufweisen, ist laut Leitlinien bislang die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten das letzte Mittel der Wahl, die mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Sparsentan ist eine nicht-immunsuppressive Therapieoption, die unter anderem bei diesen Patienten eingesetzt werden kann, um effektiv die Proteinurie zu senken und zusätzlich ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Durch den Erhalt der Nierenfunktion anhand des langsameren Verlustes der Nierenfunktion kann der Einsatz von immunsupprimierenden Therapien und die damit einhergehenden möglichen Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Behandlung durch den Einsatz von Sparsentan potenziell reduziert bzw. vermieden werden.

Neben der Verringerung die UP/C-Ratio, zeigte die Behandlung mit Sparsentan in der Studie PROTECT im Vergleich zur Tageshöchstdosis der aktiven Kontrolle Irbesartan auch in weiteren Endpunkten Vorteile. So wurde ein positiver Einfluss auf den Blutdruck, die eGFR, den kombinierten Endpunkt – bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod – und die Albuminausscheidung verzeichnet (130). Während des zwei Jahre dauernden Studienverlaufs wiesen Patienten, die mit Sparsentan behandelt wurden eine der langsamsten annualisierten Raten der Nierenfunktionsverschlechterung auf, die bisher in einer klinischen Studie mit IgAN beobachtet wurde (131). Die Gesamtschau konnte eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden. Die unter Sparsentan beobachteten Vorteile äußern sich in einer verbesserten mentalen Gesundheit, emotional-bedingten Rollenfunktion sowie sozialer Funktionsfähigkeit. Zudem 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. Auch das Verträglichkeitsprofil von Sparsentan bei erwachsenen Patienten mit IgAN war mit von Irbesartan vergleichbar (130).

Mit Sparsentan steht somit eine neuartige Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil in der Indikation der primären IgAN zur Verfügung, welche die Proteinurie effektiv senkt und das Fortschreiten der Erkrankung und den damit einhergehenden Verlust der Nierenfunktion verlangsamen kann.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Sparsentan wird angewendet zur Behandlung 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) (85). Da für Deutschland keine systematische Erfassung zur Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN vorliegt, wurde eine retrospektive Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) (47).

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten wie anonymisierte Stammdaten, demografische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Insgesamt wurden Daten vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2022 verwendet, was der maximal verfügbaren Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren der InGef-Forschungsdatenbank plus zwei zusätzlichen Jahren für Einschluss-/Ausschlusskriterien entspricht. Hierbei handelt es sich zum Analysezeitpunkt um die aktuellen Daten in der verwendeten Datenbank. Die 1-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Patienten mit primärer IgAN wurde für die Jahre 2017 - 2022 ermittelt. Die Größe der voraussichtlichen Zielpopulation von Sparsentan wurde für das letzte verfügbare Jahr 2022 in der Datenbank geschätzt. Für die kommenden fünf Jahre (2023 - 2027) wurde eine Trendabschätzung für die Prävalenz und Inzidenz durchgeführt. Die Beschreibung von Alter und Geschlecht sowie die Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung wurde für das letzte verfügbare Jahr 2022 in der Datenbank durchgeführt.

Die InGef-Forschungsdatenbank enthielt zum Zeitpunkt der Analyse anonymisierte Routinedaten von ca. acht Millionen Versicherungsten. Für wissenschaftliche Forschungsprojekte wurde eine bereinigte Analytestichprobe der InGef-Datenbank erstellt. Die Stichprobe umfasst ca. vier Millionen Versicherte und entspricht der Struktur der deutschen Bevölkerung in Bezug auf die Merkmale Alter, Geschlecht und Region/Bundesland des Wohnsitzes (Struktur nach dem Statistischen Bundesamt DESTATIS). Die Stichprobe repräsentiert 5,0 % der deutschen Gesamtbevölkerung (132) und 5,7 % der deutschen GKV-Bevölkerung (133) im Jahr 2022.

Vor der Bereitstellung der Daten an das InGef werden die Daten der Patienten und der behandelnden Ärzte sowie der Leistungserbringer und Krankenkassen anonymisiert. Die Datenbank weist eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Arzneimittelverbrauch für Deutschland auf (134).

## **Prävalenz**

### ***Definition der Prävalenz***

#### *Methodik zur Identifikation der Anzahl an prävalenten Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank*

Um aus der InGef-Forschungsdatenbank die 1-Jahres-Prävalenz von Patienten mit primärer IgAN für das Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 herzuleiten, wurden verschiedene Selektionsschritte durchgeführt:

#### *1. Selektionsschritt: Identifikation von Individuen im beobachtbaren Zeitraum*

Im ersten Schritt mussten die nachfolgenden Einschlusskriterien vorliegen:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren, einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind, mit Ausnahme der Patienten, die im Jahr 2020 oder 2021 verstorben sind.

#### *2. Selektionsschritt: Identifikation von Individuen mit IgAN*

Da es derzeit keinen spezifischen Diagnosecode der deutschen Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems German Modification, ICD-10-GM) für die primäre IgAN gibt und die Kodierung durch die Ärzte uneinheitlich ist, bleibt die optimale Strategie zur Identifizierung dieser Patienten in den Leistungsdaten unklar. 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 in der Regel 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 (Tabelle 3-2).

Aus der identifizierten Population des ersten Auswahlsschrittes wurden alle Patienten der InGef-Forschungsdatenbank für die 1-Jahres-Prävalenz eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 mit einem der in Tabelle 3-2 ICD-10-GM-Diagnosecodes für IgAN identifiziert wurden.

Bei Vorliegen eines ambulanten ICD-10-GM-Diagnosecodes musste die Diagnosestellung mit einem bestätigenden Diagnosecode in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) vorhanden sein (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“). Durch die Verwendung des etablierten M2Q-Kriteriums wird der chronische Charakter der Erkrankung bei der Erfassung der Prävalenz und Inzidenz mit einbezogen und eine einmalige Falschkodierung ausgeschlossen. Folglich wurden in diesem Auswahlsschritt alle Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien identifiziert wurde:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) einen ICD-10-GM-Diagnosecode gemäß Tabelle 3-2 aufwiesen und/oder
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 im ambulanten Bereich in zwei verschiedenen Quartalen mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes gemäß Tabelle 3-2 aufwiesen oder
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 im ambulanten Bereich von verschiedenen Ärzten (basierend auf der lebenslangen Arztnummer (LANR)) im gleichen Quartal zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes gemäß Tabelle 3-2 aufwiesen

Tabelle 3-2: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN, stratifiziert nach der Kodierung einer Unter- und einer Obergrenze

Untergrenze		Obergrenze	
ICD-10-GM-Diagnosecode	Diagnose	ICD-10-GM-Diagnosecode	Diagnose
N00.3	Akutes nephritisches Syndrom: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis	N00.3	Akutes nephritisches Syndrom: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis
N02.3	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis	N02.3	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis
N06.3	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis	N02.5	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Diffuse mesangiokapilläre Glomerulonephritis
		N02.7	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung
		N02.8	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Sonstige morphologische Veränderungen
		N02.9	Rezidivierende und persistierende Hämaturie: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet

Untergrenze		Obergrenze	
ICD-10-GM-Diagnosecode	Diagnose	ICD-10-GM-Diagnosecode	Diagnose
		N06.3	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis
		N06.8	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen: Sonstige morphologische Veränderungen.
Quelle: (47)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3. Selektionsschritt: Spezifizierung der betrachteten IgAN-Population

Aus der Population des zweiten Auswahlsschrittes wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis zum 31.12.2022 die in Tabelle 3-3 aufgeführten ICD-10-GM-Diagnosecodes aufwiesen, da diese Diagnosecodes auf andere Krankheiten als eine IgAN hinweisen. Die meisten dieser Diagnosecodes beruhen auf Biopsien. Der Auswahlsschritt erfolgte dabei unter Berücksichtigung des Vorliegens einer primären oder sekundären Entlassungsdiagnose bei einer Diagnosestellung im stationären Bereich bzw. im Falle einer Diagnosestellung im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“) auf Basis individueller ICD-10-GM-Diagnosecodes (vgl. 2. Selektionsschritt).

Tabelle 3-3: Ausgeschlossene ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Spezifizierung der betrachteten IgAN-Population zur Identifikation der Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN

ICD-10-GM-Diagnosecode	Diagnose
D51.1	Vitamin-B12-Mangelanämie durch selektive Vitamin-B12-Malabsorption mit Proteinurie
E78.8	Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
N02.0	Rezidivierende und persistierende Hämaturie Minimale glomeruläre Läsion
N02.1	Rezidivierende und persistierende Hämaturie Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen
N02.2	Rezidivierende und persistierende Hämaturie Diffuse membranöse Glomerulonephritis
N02.4	Rezidivierende und persistierende Hämaturie Diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis
N02.6	Rezidivierende und persistierende Hämaturie Dense-deposit-Krankheit
N06.0	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Minimale glomeruläre Läsion

N06.1	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen
N06.2	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Diffuse membranöse Glomerulonephritis
N06.4	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis
N06.5	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Diffuse mesangiokapilläre Glomerulonephritis
N06.6	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Dense-deposit-Krankheit
N06.7	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung
N06.9	Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
Quelle: (47)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4. Selektionsschritt: Ausschluss von Patienten mit sekundärer IgAN

Im nächsten Schritt wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis zum 31.12.2022 Komorbiditäten der sekundären IgAN aufwiesen. Die entsprechenden ICD-10-GM-Diagnosecodes sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Der Auswahlsschritt erfolgte dabei unter Berücksichtigung des Vorliegens einer primären oder sekundären Entlassungsdiagnose bei einer Diagnosestellung im stationären Bereich bzw. im Falle einer Diagnosestellung im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“) auf Basis individueller ICD-10-GM-Diagnosecodes.

Tabelle 3-4: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation und zum Ausschluss von Patienten mit sekundärer IgAN

ICD-10-GM-Diagnosecodes	Diagnose
Gastrointestinale- und Lebererkrankungen	
K70.-	Alkoholische Leberkrankheit
K71.-	Toxische Leberkrankheit
K72.-	Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert
K73.-	Chronische Hepatitis, anderenorts nicht klassifiziert
K74.-	Fibrose und Zirrhose der Leber
K75.-	Sonstige entzündliche Leberkrankheiten
K76.-	Sonstige Krankheiten der Leber
K77.-	Leberkrankheiten bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
B17.1	Akute Virushepatitis C
B18.2	Chronische Virushepatitis C
K90.0	Zöliakie



ICD-10-GM-Diagnosecodes	Diagnose
K50.-	Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
K51.-	Colitis ulcerosa
Virale Infektionen	
B20.-	Infektiöse und parasitäre Krankheiten infolge HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
B21.1	Bösartige Neubildungen infolge HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
B22.-	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten infolge HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
B23.-	Sonstige Krankheitszustände infolge HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
B24.-	Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
U60.-	Klinische Kategorien der HIV-Krankheit
U61.-	Anzahl der T-Helferzellen bei HIV-Krankheit
O98.7	HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit], die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett kompliziert
Z21.-	Asymptomatische HIV-Infektion [Humane Immundefizienz-Virusinfektion]
B25.-	Zytomegalie
P35.1	Angeborene Zytomegalie
B16.-	Akute Virushepatitis B
B17.0	Akute Delta-Virus- (Super-) Infektion eines Hepatitis-B- (Virus-) Trägers
B18.0	Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus
B18.1	Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus
B17.1	Akute Virushepatitis C
B18.2	Chronische Virushepatitis C
Andere Infektionen	
B95.-	Streptokokken und Staphylokokken als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
U80.1	Streptococcus pneumoniae mit Resistenz gegen Penicillin, Oxacillin, Makrolid-Antibiotika, Oxazolidinone oder Streptogramine
J15.4	Pneumonie durch sonstige Streptokokken
A49.0	Staphylokokkeninfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation
U80.0	Staphylococcus aureus mit Resistenz gegen Oxacillin, Glykopeptid-Antibiotika, Chinolone, Streptogramine oder Oxazolidinone
A41.0	Sepsis durch Staphylococcus aureus
A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
A41.2	Sepsis durch nicht näher bezeichnete Staphylokokken
J15.2	Pneumonie durch Staphylokokken
A69.2	Lyme-Krankheit

<b>ICD-10-GM-Diagnosecodes</b>	<b>Diagnose</b>
J16.0	Pneumonie durch Chlamydien
B50.-	Malaria tropica durch Plasmodium falciparum
B51.-	Malaria tertiana durch Plasmodium vivax
B52.-	Malaria quartana durch Plasmodium malariae
B53.-	Sonstige parasitologisch bestätigte Malaria
B54.-	Malaria, nicht näher bezeichnet
B65.-	Schistosomiasis [Bilharziose]
Autoimmunerkrankungen	
M45.-	Spondylitis ankylosans
M05.-	Seropositive chronische Polyarthritis
M06.-	Sonstige chronische Polyarthritis
M32.-	Systemischer Lupus erythematoses
L13.0	Dermatitis herpetiformis [Duhring]
M35.0	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]
L40.-	Psoriasis
Krankheiten des Atmungssystems	
J44.-	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit
J18.0	Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet
J11.0	Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen Grippe(broncho)pneumonie, nicht näher bezeichnet oder spezifische Viren nicht nachgewiesen"
J12.-	Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert Inkl.: Bronchopneumonie durch andere als Influenzaviren
J13.-	Pneumonie durch Streptococcus pneumoniae Inkl.: Bronchopneumonie durch Streptococcus pneumoniae
J14.-	Pneumonie durch Haemophilus influenzae Inkl.: Bronchopneumonie durch Haemophilus influenzae
J15.-	Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert Inkl.: Bronchopneumonie durch andere Bakterien als Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae
J84.1	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
E84.-	Zystische Fibrose
Neoplasie	
C90.0	Multiples Myelom
C82.-	Follikuläres Lymphom
C83.-	Nicht follikuläres Lymphom
C85.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C86.-	Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome

ICD-10-GM-Diagnosecodes	Diagnose
C88.-	Bösartige immunproliferative Krankheiten
C90.-	Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen
C91.-	Lymphatische Leukämie
C81.-	Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
C84.-	Kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C34.-	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
C64.-	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
Quelle: (47)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### *Herleitung der Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung*

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten mit primärer IgAN wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 Microsoft-Office (MSO) (Version 16.0.13426.20308) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Für die Beschreibung der Ergebnisse wird eine Spanne angegeben, bei der der untere Wert die untere Grenze angibt und der obere Wert den der oberen Grenze.

Die Ergebnisse der Anzahl an Patienten mit primärer IgAN zur Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz aus der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2022 wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Zum Ende des Jahres 2022 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 84.358.845 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2022) (132). Die Formel für die Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit primärer IgAN für die deutsche (dt.) Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Prävalente Pat. mit prim. IgAN in 2022 gem. InGef-Forschungsdatenb.}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank in 2022}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2022}$$

Die 1-Jahres-Prävalenz wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an prävalenten Pat. mit prim. IgAN in 2022}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2022}} * 100.000$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten KIs (135). Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Es wurde zur Berechnung folgender Rechenweg angewendet:

Untere Grenze:  $p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n-k+1\right)$

Obere Grenze:  $p_o = \text{BETA.INV}\left(1-\frac{\alpha}{2}; k+1; n-k\right)$

mit  $n$  = Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank,  $k$  = Fallzahl und  $\alpha = 0,05$ .

### Ergebnisse der Prävalenz

#### Prävalenz der Patienten mit primärer IgAN in der InGef-Forschungsdatenbank

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse im Jahr 2022 zugrunde lag, hatte einen Umfang von 3.609.469 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren; einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind, mit Ausnahme der Patienten, die im Jahr 2020 oder 2021 verstorben sind. In dieser Stichprobe wurden 173 - 1.379 Patienten mit primärer IgAN im Jahr 2022 identifiziert (Abbildung 3-6).

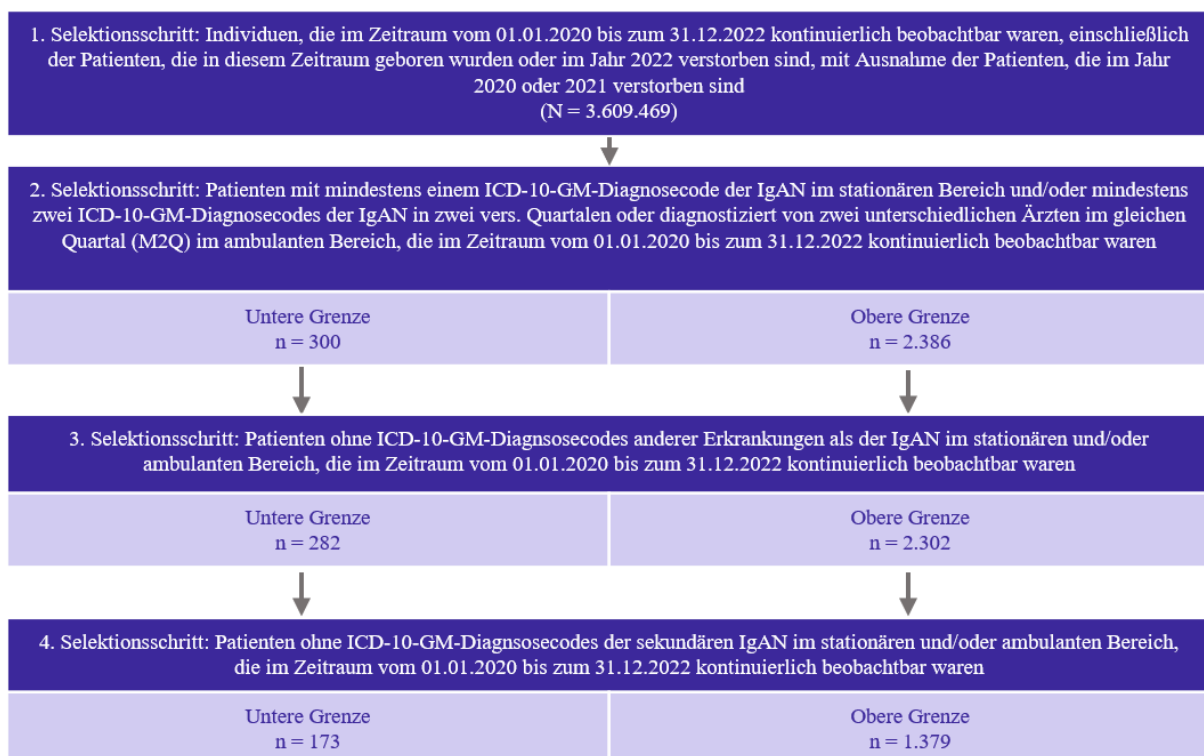


Abbildung 3-6: Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022

Quelle: (47)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Prävalenz der Patienten mit primärer IgAN in der deutschen Gesamtbevölkerung*

Das Ergebnis der Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung zur Anzahl an prävalenten Patienten mit primärer IgAN im Jahr 2022 ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022

Population	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]
	Untergrenze		Obergrenze	
Patienten mit primärer IgAN in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	4.043 [3.463 - 4.693]	4,79 [4,11 - 5,56]	32.229 [30.551 - 33.976]	38,21 [36,22 - 40,28]
a: Die Hochrechnung basiert auf 3.609.469 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind, mit Ausnahme der Patienten, die im Jahr 2020 oder 2021 verstorben sind), und 84.358.845 Einwohner in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2022. Quelle: (47, 132) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für das Jahr 2022 wurden in Deutschland 4.043 - 32.229 prävalente Patienten mit primärer IgAN identifiziert. Die zugehörige 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung betrug 5 - 38 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die Spanne für die Anzahl an Patienten mit primärer IgAN in Deutschland lag bei 3.463 - 33.976 Patienten und die 1-Jahres-Prävalenz bei 4,11 - 40,28 Fällen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5).

*Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung*

Der altersabhängige Anteil an Patienten mit primärer IgAN wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht. Die alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (47). Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: 1-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022

Alters- und Geschlechtsverteilung	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (n) [95 %-KI]	Anteil der Alters- oder Geschlechtsgruppe von Patienten mit primärer IgAN (%)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (n) [95 %-KI]	Anteil der Alters- oder Geschlechtsgruppe von Patienten mit primärer IgAN (%)
	Untergrenze		Obergrenze	
<b>Alter</b>				
0 - 17 Jahre	117 [38 - 273]	2,89	1.145 [847 - 1.514]	3,55
18 - 29 Jahre	187 [81 - 368]	4,62	1.262 [948 - 1.647]	3,92
30 - 39 Jahre	467 [286 - 722]	11,56	2.384 [1.944 - 2.894]	7,40
40 - 49 Jahre	771 [531 - 1.083]	19,08	3.623 [3.075 - 4.240]	11,24
50 - 59 Jahre	1.122 [827 - 1.487]	27,75	6.521 [5.778 - 7.332]	20,23
60 - 69 Jahre	678 [454 - 973]	16,76	6.404 [5.668 - 7.209]	19,87
70 - 79 Jahre	538 [341 - 807]	13,29	6.544 [5.800 - 7.357]	20,30
≥ 80 Jahre	164 [66 - 337]	4,05	4.347 [3.745 - 5.019]	13,49
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	2.945 [2.453 - 3.506]	72,83	18.510 [17.244 - 19.845]	57,43
Weiblich	1.098 [807 - 1.461]	27,17	13.719 [12.632 - 14.875]	42,57
Quelle: (47, 132)				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Altersverteilung der Anzahl an Patienten mit primärer IgAN für 2022 zeigt, dass sich über 60 % der Patienten im erwerbsfähigen Alter befinden (Tabelle 3-6).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2022 ein höherer Anteil an männlichen als an weiblichen Patienten mit primärer IgAN zu beobachten war (Tabelle 3-6).

## Inzidenz

### *Definition der Inzidenz*

#### *Methodik zur Identifikation der Anzahl an inzidenten Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank*

Um aus der InGef-Forschungsdatenbank die 1-Jahres-Inzidenz von Patienten mit primärer IgAN für das Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 herzuleiten, wurden folgende Selektionsschritte durchgeführt:

#### *1. und 2. Selektionsschritt: Identifikation von Patienten mit IgAN im beobachtbaren Zeitraum*

Für die Berechnung der 1-Jahres-Inzidenz wurden analog zum Vorgehen zur Berechnung der 1-Jahres-Prävalenz in einem ersten Selektionsschritt die Patienten im beobachtbaren Zeitraum vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2022 identifiziert und in einem zweiten Schritt anhand der in Tabelle 3-2 aufgeführten ICD-10-GM-Diagnosecodes die Patienten mit IgAN ermittelt.

#### *3. Selektionsschritt: Identifikation von inzidenten Patienten mit IgAN für das Jahr 2022*

Alle Patienten des zweiten Selektionsschrittes, die im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (01.01.2020 bis 31.12.2021) keinen IgAN-spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode aufwiesen, wurden identifiziert und als inzidente IgAN-Patienten für das Jahr 2022 angegeben.

#### *4. Selektionsschritt: Spezifizierung der betrachteten IgAN-Population*

Aus der Population des 3. Selektionsschrittes wurden analog zum Vorgehen der Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz alle Patienten ausgeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis zum 31.12.2022 die in Tabelle 3-3 aufgeführten ICD-10-GM-Diagnosecodes aufwiesen, um nicht IgAN-assoziierte Nierenerkrankungen auszuschließen.

#### *5. Selektionsschritt: Ausschluss von Patienten der sekundären IgAN*

Die identifizierte Population des 4. Selektionsschrittes wurde ebenfalls analog zum Vorgehen zur Berechnung der 1-Jahres-Prävalenz um alle Patienten vermindert, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis zum 31.12.2022 einen in Tabelle 3-4 definierten ICD-10-GM-Diagnosecode aufwiesen.

#### *6. Selektionsschritt: Identifikation von inzidenten Patienten mit Nierenbiopsie*

Im nächsten Schritt wurden alle Patienten der Population des 5. Selektionsschrittes ermittelt, bei denen innerhalb eines Zeitraumes von vier Quartalen vor dem Quartal mit der erstmaligen IgAN-Diagnose (Indexquartal) bis zu drei Quartale nach dem Indexquartal eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde. Zur Identifikation von Nierenbiopsien wurden die in Tabelle 3-7 aufgeführten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes berücksichtigt.

Tabelle 3-7: Berücksichtigte OPS-Codes für Nierenbiopsien

OPS-Code	Definition
1-463.0	Perkutane (Nadel-)Biopsie der Harnorgane und männlichen Genitalorgane: Niere
1-465.0	Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren: Niere
1-560.0	Biopsie von Nieren- und perirenalem Gewebe durch Inzision: Niere
Quelle: (47)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Herleitung der Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung*

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten mit primärer IgAN wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (Version 16.0.13426.20308) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Für die Beschreibung der Ergebnisse wird eine Spanne angegeben, bei der der untere Wert die untere Grenze angibt und der obere Wert den der oberen Grenze.

Die Ergebnisse der Anzahl an Patienten mit primärer IgAN zur Ermittlung der 1-Jahres-Inzidenz aus der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2022 wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Zum Ende des Jahres 2022 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 84.358.845 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2022) (132). Die Formel für die Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit primärer IgAN für die dt. Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Inzidente Pat. mit prim. IgAN in 2022 gem. InGef-Forschungsdatenb.}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenb.in 2022}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2022}$$

Die 1-Jahres-Inzidenz wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl inzidenter Pat.mit prim. IgAN in 2022}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2022}} * 100.000$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde analog zu der Berechnung der Prävalenz (Herleitung der Hochrechnung der Prävalenz ) ein KI angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode.



## Ergebnisse der Inzidenz

### Inzidenz der Patienten mit primärer IgAN in der InGef-Forschungsdatenbank

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse im Jahr 2022 zugrunde lag, hatte einen Umfang von 3.609.469 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren; einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind, mit Ausnahme der Patienten, die im Jahr 2020 oder 2021 verstorben sind. In dieser Stichprobe wurden 7 - 23 neu erkrankte Patienten mit primärer IgAN im Jahr 2022 identifiziert (Abbildung 3-7).

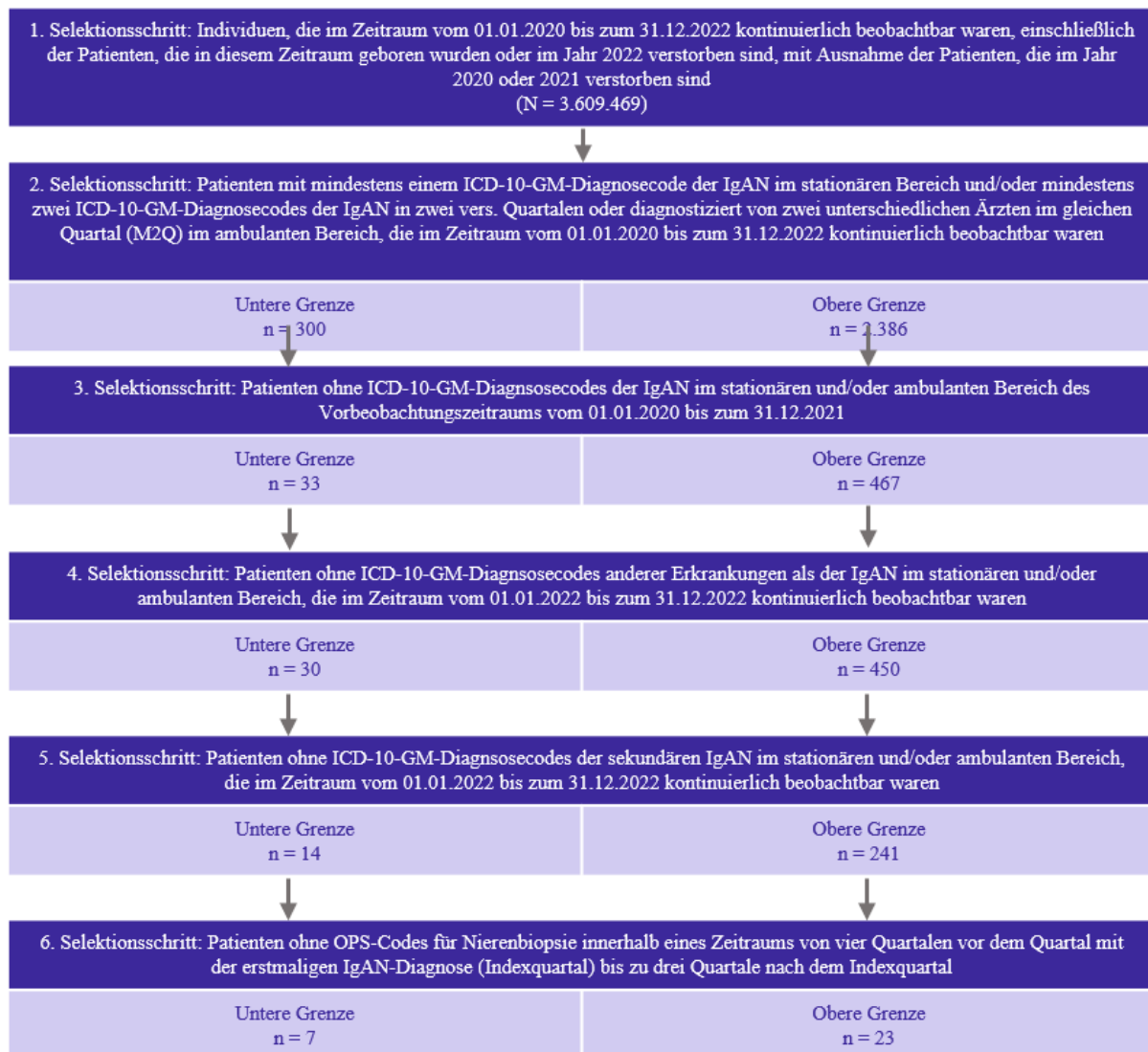


Abbildung 3-7: Herleitung der 1-Jahres-Inzidenz aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022

Quelle: (47)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Inzidenz der Patienten mit primärer IgAN in der deutschen Gesamtbevölkerung*

Die Ergebnisse der Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung zur Anzahl an inzidenten Patienten mit primärer IgAN im Jahr 2022 ist in

Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022

Population	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]
	Untergrenze		Obergrenze	
Patienten mit primärer IgAN in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	164 [66 - 337]	0,19 [0,08 - 0,40]	538 [341 - 807]	0,64 [0,40 - 0,96]
a: Die Hochrechnung basiert auf 3.609.469 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind, mit Ausnahme der Patienten, die im Jahr 2020 oder 2021 verstorben sind), und 84.358.845 Einwohner in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2022. Quelle: (47, 132) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für das Jahr 2022 wurden in Deutschland 164 - 538 inzidente Patienten mit primärer IgAN identifiziert. Die Spanne lag dabei zwischen 66 - 807 Patienten. Die zugehörige 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung betrug 0,19 - 0,64 Fälle pro 100.000 Einwohner mit einer Spanne von 0,08 - 0,96 Fällen pro 100.000 Einwohner.

*Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung*

Der altersabhängige Anteil an Patienten mit primärer IgAN wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht. Die alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (47). Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: 1-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2022

Alters- und Geschlechtsverteilung	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (n) [95 %-KI]	Anteil der Alters- oder Geschlechtsgruppe von Patienten mit primärer IgAN (%)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (n) [95 %-KI]	Anteil der Alters- oder Geschlechtsgruppe von Patienten mit primärer IgAN (%)
	Untergrenze		Obergrenze	
<b>Alter</b>				
0 - 17 Jahre	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
18 - 29 Jahre	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	117 [38 - 273]	21,74
30 - 39 Jahre	0 [0 - 86]	0	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
40 - 49 Jahre	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
50 - 59 Jahre	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	117 [38 - 273]	21,74
60 - 69 Jahre	0 [0 - 86]	0	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
70 - 79 Jahre	0 [0 - 86]	0	0 [0 - 86]	0
≥ 80 Jahre	0 [0 - 86]	0	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	140 [51 - 305]	85,71	444 [267 - 693]	82,61
Weiblich	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>	NB <sup>a</sup>
a: Die Anzahl an identifizierten Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank liegt unter fünf und kann aus Datenschutzgründen unterhalb dieser Grenze nicht berichtet werden. Quelle: (47, 132) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Aufgrund der geringen Patientenzahl und der Datenschutzbeschränkungen der InGef-Forschungsdatenbank (Patientenzahlen < 5 werden nicht angezeigt) sind die Informationen über die Altersgruppen- und Geschlechterverteilung begrenzt (Tabelle 3-9).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2022 ein höherer Anteil an männlichen als an weiblichen Patienten mit primärer IgAN zu beobachten war (Tabelle 3-9). Der Anteil männlicher Patienten lag demnach bei 85,71 %. Darauf basierend wurde der Anteil weiblicher Patienten entsprechend auf 14,29 % berechnet.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz**

Die Anzahl der Patienten mit primärer IgAN (Prävalenz) ist in Tabelle 3-5 und die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter primärer IgAN (Inzidenz) ist in Tabelle 3-8 dargestellt. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2022 4.043 - 32.229 prävalente Patienten mit primärer IgAN (Prävalenz von 5 - 38 Fällen pro 100.000 Einwohner) und 164 - 538 Patienten mit neu diagnostizierter primärer IgAN (Inzidenz von 0,19 - 0,64 Fälle pro 100.000 Einwohner) mit einer leicht steigenden Tendenz für die kommenden Jahre ermittelt.

### **Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz**

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der primären IgAN liegen nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vor (136-139). Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung und nur wenige regionale epidemiologische Maße für Deutschland existieren, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse mittels Daten der InGef-Forschungsdatenbank zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2022 durchgeführt (47).

In einer europäischen Literaturübersicht verschiedener retrospektiver Studien wird eine Prävalenz der IgAN von 25,3 pro 100.000 Einwohner beschrieben (138). Dieses Ergebnis liegt unterhalb der in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Ergebnisse zur oberen Grenze der Prävalenz (38 pro 100.000 Einwohner) (47). Die Abweichung kann nicht aus der Differenz zwischen den beiden Prävalenzzahlen, d. h. Punktprävalenz und Jahresprävalenz resultieren, da die Inzidenz niedrig ist. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende GKV-Routinedatenanalyse aufgrund des begrenzten Beobachtungszeitraums in den zugrunde liegenden Leistungsdaten die durch Biopsie bestätigte Prävalenz nicht ermitteln konnte. Andererseits wurden in der europäischen Literaturübersicht nur Studien aufgenommen, die biopsiebestätigte IgAN-Fälle untersuchten (138), was die Diskrepanzen erklären könnte.

Die geschätzten Ergebnisse zur Inzidenz sind insgesamt mit denen der vorhandenen Literatur vergleichbar und liegen mit den eher konservativ gewählten Anforderungen im unteren Bereich der berichteten Inzidenzrate der globalen Literaturübersicht aus dem Jahr 2011. In Abhängigkeit von Region, Studie und Nierenbiopsierate in der Bevölkerung variierte die Inzidenzrate mit 0,2 und 2,9 pro 100.000 Einwohner stark. Die weltweite Inzidenzrate wird mit 2,5 pro 100.000 Einwohner angegeben (137). Die aus der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Ergebnisse liegen im unteren Bereich der weltweit berichteten Inzidenzrate (47). Insbesondere die in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse gewählte obere Grenze der IgAN-Definition (einschließlich mehrerer N02- ICD-10-GM-Diagnosecodes und einer dokumentierten Biopsie zum Zeitpunkt der Diagnose) stimmt jedoch mit den jüngsten Inzidenzraten von 0,76 pro 100.000 Einwohner aus einer europäischen Literaturübersicht über das Auftreten von biopsiebestätigter IgAN überein (138).

Höhere Inzidenzraten wurden in zwei regionalen Studien aus Deutschland berichtet. So wurde eine jährliche IgAN-Inzidenz von 1,72 pro 100.000 Einwohner zwischen 2003 und 2008 in Norddeutschland ermittelt (136), während in der westdeutschen Stadt Aachen von einer jährlichen IgAN-Inzidenz von 1,9 pro 100.000 Einwohner zwischen 2006 und 2013 berichtet wurde (139). Die Studien wurden jedoch an Fachkliniken veröffentlicht, die in Deutschland einen guten Ruf in der IgAN-Versorgung genießen, was wahrscheinlich dazu geführt hat, dass mehr Patienten aus der geografischen Umgebung, aber auch aus anderen Regionen Deutschlands an diese Zentren überwiesen wurden. Infolgedessen spiegeln die veröffentlichten Inzidenzraten möglicherweise eine Überschätzung der tatsächlichen Inzidenzrate wider (138). Die Bestimmung der Altersverteilung der Population ergab, dass inzidente Patienten durchschnittlich 35,57 - 43,61 Jahre alt waren und prävalente Patienten im Durchschnitt 52,72 - 59,15 Jahre. Aufgrund der allgemeinen Altersverteilung gehörten über 60 % der prävalenten Patienten zur Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter. Bei den inzidenten Patienten waren aufgrund geringer Patientenzahl und der Datenschutzbeschränkungen der InGef-Forschungsdatenbank die Informationen über die Altersgruppenverteilung begrenzt. Die Ergebnisse hinsichtlich des Alters der prävalenten Patienten aus der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse lagen unter Verwendung der unteren Grenze der IgAN-Definition in einem ähnlichen Bereich wie das Alter der Teilpopulation in der Studie von Pitcher et al., die für den letzten Selektionsschritt der Zielpopulation herangezogen wurde (52,72 Jahre vs. 53,4 Jahre) (47, 53).

Die Geschlechterverteilung zeigte einen höheren Anteil an männlichen Patienten sowohl bei den prävalenten als auch inzidenten Patienten in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse (57,43 - 72,83 % der prävalenten Patienten; 82,61 - 85,71 % der inzidenten Patienten). Dies stimmt mit dem allgemeinen Verständnis überein, dass Männer in der westlichen Welt häufiger betroffen sind als Frauen, was mit dem möglichen Einfluss von Umwelt- und genetischen Faktoren auf die Pathogenese der IgAN in Verbindung gebracht wird (140). Auch die Studie von Pitcher et al., die für den letzten Selektionsschritt der Zielpopulation herangezogen wurde, wies einen höheren Anteil an männlichen Patienten auf (53).

Die InGef-Forschungsdatenbank greift auf anonymisierte Leistungsdaten einer gut verteilten, geografisch repräsentativen Population der Bevölkerung Deutschlands zu. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse kann dabei aufgrund der externen Validität für Alter und Geschlecht, sowie Morbidität, Mortalität und Arzneimittelkonsum, als hoch eingestuft werden, um die Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung zu extrapolieren (141). Dennoch unterliegen den obigen Angaben gewisse Unsicherheiten.

Die Identifikation der IgAN anhand der ICD-10-GM-Diagnosecodes stellt aufgrund der Verschlüsselung der Diagnose hinter verschiedenen Codes eine Herausforderung dar. Da es derzeit keinen spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode für die primäre IgAN gibt und die Kodierungspraxis der Kliniker für Patienten mit primärer IgAN uneinheitlich ist, ist die optimale Strategie zur Identifizierung dieser Patienten in den GKV-Daten mit Unsicherheiten behaftet. Daher wurden in Zusammenarbeit mit einem klinischen Spezialisten zwei Algorithmen entwickelt, die eine obere und eine untere Definition der primäre IgAN festlegen.

Die obere Grenze umfasst dabei ein breiteres Spektrum spezifischer und unspezifischer Codes, die von Ärzten zur Diagnose der IgAN verwendet werden. Die untere Grenze berücksichtigt spezifische Diagnosecodes, die Biopsie-gestützt verwendet werden. Da die obere Grenze die Zahl der Patienten wahrscheinlich überschätzt und die untere Grenze wahrscheinlich unterschätzt, wird angenommen, dass die tatsächliche Prävalenz und Inzidenz innerhalb dieser Spanne liegt. Trotz des entwickelten Algorithmus kann eine Informationsverzerrung in Form von fehlerhaften Informationen oder Messungen zu Unsicherheiten bei der Schätzung der Patientenzahlen führen. Diese Art der Verzerrung kann bei der Verwendung von GKV-Daten als gering eingestuft werden, da sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich ein großer Anreiz besteht, Diagnosen und Prozeduren aus Abrechnungs- und Erstattungsgründen korrekt und vollständig zu kodieren.

Um möglichen Unsicherheiten bezüglich der Einschlusskriterien zur Herleitung der Inzidenz und Prävalenz vorzubeugen, wurde die ambulante Diagnosestellung mit dem etablierten M2Q-Kriterium belegt, d. h. die initiale Diagnose wurde mit einem weiteren Diagnosecode in zwei unterschiedlichen Quartalen validiert. Durch die Anwendung dieses Kriteriums wurden einmalige Falschkodierungen ausgeschlossen und der chronische Charakter der primärer IgAN einbezogen. Somit wurde sichergestellt, dass lediglich das korrekte Patientenkollektiv mit primärer IgAN eingeschlossen wurde. Für einen sicheren Ausschluss von Patienten, welche an einer nicht-IgAN-spezifischen Nierenerkrankung leiden oder eine sekundäre IgAN aufweisen, fand das M2Q-Kriterium keine Anwendung. Das Vorliegen eines ICD-10-GM-Diagnosecodes war ausreichend, um einen Patienten auszuschließen. Das Vorgehen bezüglich des M2Q-Kriteriums für den Ein- bzw. Ausschluss gewährleistet, dass auf Basis der verfügbaren Daten nur Patienten für die weitere Analyse eingeschlossen wurden, die an einer primären IgAN erkrankt waren.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wurde durch die Angabe eines 95 %-KI nach Clopper-Pearson Rechnung getragen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Trendberechnungen zur 1-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz**

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Anzahl an prävalenten und inzidenten Patienten mit primärer IgAN in den Jahren 2023 bis 2027 wurden die oben beschriebenen Analysen für das Jahr 2022 analog auch für die Jahre 2017 bis 2021 durchgeführt. Die Entwicklung der Anzahl an prävalenter und inzidenter Patienten mit primärer IgAN in der deutschen Gesamtbevölkerung von 2023 bis 2027 wurde geschätzt, indem die mittlere Prävalenzrate bzw. Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner von 2017 bis 2022 aus der InGef-Forschungsdatenbank auf die prognostizierte deutsche Gesamtbevölkerung für die Jahre 2023 bis 2027 angewendet wurde, wobei eine moderate Entwicklung der Geburtenrate (Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau), eine moderate Entwicklung der Lebenserwartung

(Lebenserwartung bei Geburt im Jahr 2070 für Jungen 84,6 Jahren und für Mädchen 88,2 Jahre) und eine moderate Entwicklung des Wanderungssaldos (Rückgang von 1,3 Millionen im Jahr 2022 auf 250.000 im Jahr 2033, danach konstant) angenommen wurde.

In der nachfolgenden Tabelle 3-10 sowie Tabelle 3-11 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten sowie die extrapolierten Patientenzahlen je 100.000 Einwohner für die Jahre 2017 bis 2027 angegeben, die anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurden.

Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner)
	Untergrenze		Obergrenze	
2017	3.525	4,26	31.278	37,78
2018	3.629	4,37	31.672	38,15
2019	3.814	4,59	32.477	39,05
2020	3.570	4,29	31.313	37,66
2021	3.700	4,45	32.353	38,87
2022	4.043	4,79	32.229	38,21
2023	3.766 <sup>a</sup>	4,46 <sup>a</sup>	32.341 <sup>a</sup>	38,29 <sup>a</sup>
2024	3.722 <sup>a</sup>	4,46 <sup>a</sup>	32.397 <sup>a</sup>	38,29 <sup>a</sup>
2025	3.778 <sup>a</sup>	4,46 <sup>a</sup>	32.449 <sup>a</sup>	38,29 <sup>a</sup>
2026	3.784 <sup>a</sup>	4,46 <sup>a</sup>	32.496 <sup>a</sup>	38,29 <sup>a</sup>
2027	3.788 <sup>a</sup>	4,46 <sup>a</sup>	32.534 <sup>a</sup>	38,29 <sup>a</sup>

a: Linear extrapoliert  
Quelle: (47)  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zwischen den Analysejahren 2017 und 2022 gab es keine signifikanten Veränderungen an Patienten mit primärer IgAN, mit durchschnittlichen Raten von etwa 5 - 38 Fällen pro 100.000 Einwohner in Deutschland (Tabelle 3-10). Die lineare Fortschreibung für die Jahre 2023 bis 2027 prognostiziert, dass die Zahl der prävalenten Patienten mit primärer IgAN in Deutschland in den kommenden Jahren aufgrund der steigenden Bevölkerungszahlen langsam ansteigen wird. Pro 100.000 Einwohner wird die Prävalenz allerdings bei 5 - 38 Fällen bleiben (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-11: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (N)	Anzahl an Patienten mit primärer IgAN (Fälle pro 100.000 Einwohner)
	Untergrenze		Obergrenze	
2017	253	0,31	549	0,66
2018	215	0,26	494	0,59
2019	153	0,18	523	0,63
2020	155	0,19	399	0,48
2021	208	0,25	624	0,75
2022	164	0,19	538	0,64
2023	194 <sup>a</sup>	0,23 <sup>a</sup>	529 <sup>a</sup>	0,63 <sup>a</sup>
2024	194 <sup>a</sup>	0,23 <sup>a</sup>	529 <sup>a</sup>	0,63 <sup>a</sup>
2025	195 <sup>a</sup>	0,23 <sup>a</sup>	530 <sup>a</sup>	0,63 <sup>a</sup>
2026	195 <sup>a</sup>	0,23 <sup>a</sup>	531 <sup>a</sup>	0,63 <sup>a</sup>
2027	195 <sup>a</sup>	0,23 <sup>a</sup>	532 <sup>a</sup>	0,63 <sup>a</sup>

a: Linear extrapoliert  
Quelle: (47)  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zwischen den Analysejahren 2017 und 2022 schwankte die Anzahl an neuerkrankten Patienten mit primärer IgAN leicht zwischen 0,18 - 0,75 Fällen (Tabelle 3-11).

Die lineare Fortschreibung für die Jahre 2023 bis 2027 prognostiziert, dass die Zahl der Patienten in Deutschland bis 2027 konstant bleibt, mit einer leichten Tendenz zum Anstieg (Tabelle 3-11).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*



Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
	Untergrenze		Obergrenze	
Sparsentan (Filspari™)	1.320 (1.016 - 1.685)	1.152 (887 - 1.471)	13.794 (12.768 - 14.880)	12.040 (11.145 - 12.987)
Quelle: (47) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

### Zielpopulation von Sparsentan

Die Zielpopulation von Sparsentan umfasst gemäß Fachinformation Erwachsene 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) (85).

### Definition der Zielpopulation

#### Methodik zur Identifikation der Zielpopulation aus der InGef-Forschungsdatenbank

Zur Bestimmung der Größe dieser Zielpopulation, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Systematik der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse zur Ermittlung der Prävalenz herangezogen und um weitere Selektionsschritte ergänzt bzw. angepasst

#### 1. bis 4. Selektionsschritt: Patienten mit primärer IgAN

Als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Zielpopulation von Sparsentan fanden die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Selektionsschritte zur Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz Anwendung. Allerdings wurde im ersten Selektionsschritt der Beobachtungszeitraum auf das Jahr 2022 beschränkt, sodass nur Individuen herangezogen wurden, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis zum 31.12.2022 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind).

Die Selektionsschritte 2 - 4 waren identisch mit den jeweiligen Selektionsschritten zur Ermittlung der Prävalenz.

*5. Selektionsschritt: Erwachsene Patienten mit primärer IgAN*

Die erhaltene Population der Patienten mit primärer IgAN wurde um diejenigen Patienten angepasst, die am 31.12.2022 ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen. Das Alter der Patienten wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$2022 - \text{Jahr der Geburt} = \text{Alter am 31.12.2022}$$

*6. Selektionsschritt: Patienten mit primärer IgAN ohne CKD-Stadium 5*

Nachfolgend wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 eine CKD im Stadium 5 hatten, identifiziert über den folgenden ICD-10-GM-Diagnosecode im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) und/oder im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“):

- N18.5 Chronische Nierenerkrankung, Stadium 5

*7. Selektionsschritt: Patienten mit primärer IgAN ohne Dialysebehandlung*

Im Weiteren wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 eine Dialysebehandlung erhalten haben, identifiziert über die in Tabelle 3-13 dargestellten ICD-10-GM-Diagnosecodes, OPS-Codes und einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM)-Codes.

Tabelle 3-13: Ausgeschlossene ICD-10-GM-Diagnosecodes, OPS-Codes und EBM-Codes zur Identifikation der Patienten mit primärer IgAN ohne Dialysebehandlung

Code	Definition
<b>ICD-10-GM-Diagnosecode</b>	
Z49.-	Dialysebehandlung
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
<b>OPS-Code</b>	
8-854	Hämodialyse
8-855	Hämodiafiltration
8-856	Hämoperfusion
8-857	Peritonealdialyse
8-85a	Dialyseverfahren wegen mangelnder Funktionsaufnahme und Versagen eines Nierentransplantates
<b>EBM-Code</b>	
04562	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten
04564	Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung eines Säuglings, Kleinkindes, Kindes oder Jugendlichen bei Hämodialyse als Zentrums- bzw. Praxishämodialyse, Heimdialyse oder zentralisierter Heimdialyse, oder bei intermittierender Peritonealdialyse (IPD)
04565	Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei Durchführung einer Peritonealdialyse
04566	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 04564 und 04565 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
13602	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten

Code	Definition
13610	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Hämodialyse als Zentrums- bzw. Praxishämodialyse, Heimdialyse oder zentralisierter Heimdialyse, oder bei intermittierender Peritonealdialyse (IPD), einschl. Sonderverfahren
13611	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Durchführung einer Peritonealdialyse
13612	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13610 oder 13611 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
40815	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen einschl. Sonderverfahren (z. B. Hämofiltration, Hämodiafiltration) bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei Dialysen am Wohnort
40816	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Peritonealdialysen bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung
40817	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Peritonealdialysen bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei Dialysen am Wohnort
40818	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen einschl. Sonderverfahren (z. B. Hämofiltration, Hämodiafiltration) bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei einer Feriendialyse während des Ferienaufenthalts am Ferienort, bei Dialyse wegen beruflich bedingter oder sonstiger Abwesenheit vom Wohnort
40819	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Peritonealdialysen bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei einer Feriendialyse während des Ferienaufenthalts am Ferienort, bei Dialyse wegen beruflich bedingter oder sonstiger Abwesenheit vom Wohnort
40823	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen als Zentrums- bzw. Praxisdialyse oder zentralisierte Heimdialyse, einschl. Sonderverfahren (z. B. Hämofiltration, Hämodiafiltration) bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung
40824	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen als Zentrums- bzw. Praxisdialyse oder zentralisierte Heimdialyse, einschl. Sonderverfahren (z. B. Hämofiltration, Hämodiafiltration) bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei Dialysen am Wohnort, die nicht mindestens dreimal in der Behandlungswoche durchgeführt werden können
40825	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Peritonealdialysen (z. B. CAPD, CCPD, IPD) oder Heimhämodialysen, bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung
40826	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Peritonealdialysen als CAPD bzw. CCPD, bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei Dialysen am Wohnort, die nicht mindestens 4 von 7 Peritonealdialysetage in der Behandlungswoche umfassen
40827	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von intermittierenden Peritonealdialysen (IPD) oder Heimhämodialysen, bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung bei Dialysen am Wohnort, die nicht mindestens dreimal in der Behandlungswoche durchgeführt werden können
40828	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämo- oder Peritonealdialysen, als Zentrums- bzw. Praxisdialyse, Heimdialyse oder zentralisierte Heimdialyse, einschl. Sonderverfahren (z. B. Hämofiltration, Hämodiafiltration), bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung, bei einer Feriendialyse während des Ferienaufenthalts am Ferienort, bei Dialyse wegen beruflich oder sonstiger Abwesenheit vom Wohnort

Code	Definition
40829	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40823 oder 40825 bei Versicherten ab dem vollendeten 59. Lebensjahr bis zum vollendeten 69. Lebensjahr
40830	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40824, 40826 und 40827 bei Versicherten ab dem vollendeten 59. Lebensjahr bis zum vollendeten 69. Lebensjahr
40831	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40823 oder 40825 bei Versicherten ab dem vollendeten 69. Lebensjahr bis zum vollendeten 79. Lebensjahr
40832	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40824, 40826 und 40827 bei Versicherten ab dem vollendeten 69. Lebensjahr bis zum vollendeten 79. Lebensjahr
40833	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40823 oder 40825 bei Versicherten ab dem vollendeten 79. Lebensjahr
40834	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach den Nrn. 40824, 40826 und 40827 bei Versicherten ab dem vollendeten 79. Lebensjahr
40837	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach der Nr. 40816 oder 40825 für die intermittierende Peritonealdialyse (IPD)
40838	Zuschlag zu der Kostenpauschale nach der Nr. 40817, 40819, 40827 oder 40828 für die intermittierende Peritonealdialyse (IPD)
Quelle: (47)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 8. Selektionsschritt: Zielpopulation von Sparsentan

Im letzten Schritt wurde aus der identifizierten Population der Anteil an Individuen ermittelt, die eine Proteinurie  $> 1$  g/Tag oder eine UP/C-Ratio  $\geq 0,75$  g/g aufwiesen. Da es in Deutschland keinen ICD-10-GM-Diagnosecode für diese Einstufung gibt, bzw. Laborergebnisse nicht in Krankenkassendaten vorhanden sind, wurde dieser Anteil auf Basis von veröffentlichter Literatur geschätzt. Die herangezogene Studie von Pitcher et al. zeigt die Langzeitergebnisse von Patienten aus der IgAN-Kohorte des RaDaR. Zu den Zulassungskriterien für die Studie gehörten u. a. eine durch Biopsie nachgewiesene IgAN-Diagnose und eine Proteinurie  $> 0,5$  g/Tag oder eine eGFR  $< 60$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup> in der Vergangenheit der Erkrankung. Patienten mit sekundärer IgAN wurden ausgeschlossen. In einer Teilpopulation der prävalenten Patienten (Population 3, n = 1.153) mit einer verfügbaren UP/C-Ratio im Studienverlauf wiesen 52,7 % der Patienten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,2 Jahren und unter Berücksichtigung aller verfügbaren Messungen eine zeitlich gemittelte UP/C-Ratio von  $\geq 0,88$  g/g auf. Diese ermittelte UP/C-Ratio ist laut den Autoren der Studie vergleichbar mit einer Urin-Proteinausscheidung von 1 g/Tag (53). Somit wurde die Zahl der identifizierten Patienten aus dem 7. Selektionsschritt um 52,7 % reduziert, um die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan zu schätzen.

***Herleitung der Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung***

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (Version 16.0.13426.20308) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Für die Beschreibung der Ergebnisse wird eine Spanne angegeben, bei der der untere Wert die untere Grenze angibt und der obere Wert den der oberen Grenze.

Zum Ende des Jahres 2022 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 84.358.845 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2022) (132). Zur Hochrechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Patienten in der Zielpopulation}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank in 2022}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2022}$$

Zusätzlich wurden die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Ausgehend von 73.629.888 GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 (133) ergab sich folgende Berechnung:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Pat. in der Zielpopulation} * \text{GKV-Versicherte in der dt. Gesamtbevölkerung}}{\text{Alle Personen in der InGef-Forschungsdatenb., die die jeweiligen Kriterien für die Beobachtbarkeit erfüllen}}$$

Die Spanne wurde analog zur 1-Jahres-Prävalenz mit dem KI nach Clopper-Pearson berechnet (Herleitung der Hochrechnung der Prävalenz).

**Ergebnisse der Zielpopulation*****Zielpopulation in der InGef-Forschungsdatenbank***

Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse zur Zielpopulation im Jahr 2022 zugrunde lag, umfasste 4.091.365 Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022 durchgehend beobachtbar waren, einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2022 verstorben sind (47). Aus der InGef-Forschungsdatenbank ergab sich eine Anzahl an 122 - 1.270 Patienten mit primärer IgAN für die Zielpopulation von Sparsentan. Anhand der herangezogenen Literatur zur Berücksichtigung der UP/C-Ratio bzw. der Proteinurie lässt sich die Gesamtzahl der Zielpopulation von Sparsentan auf 64 - 669 Patienten schätzen (Abbildung 3-8) (47).

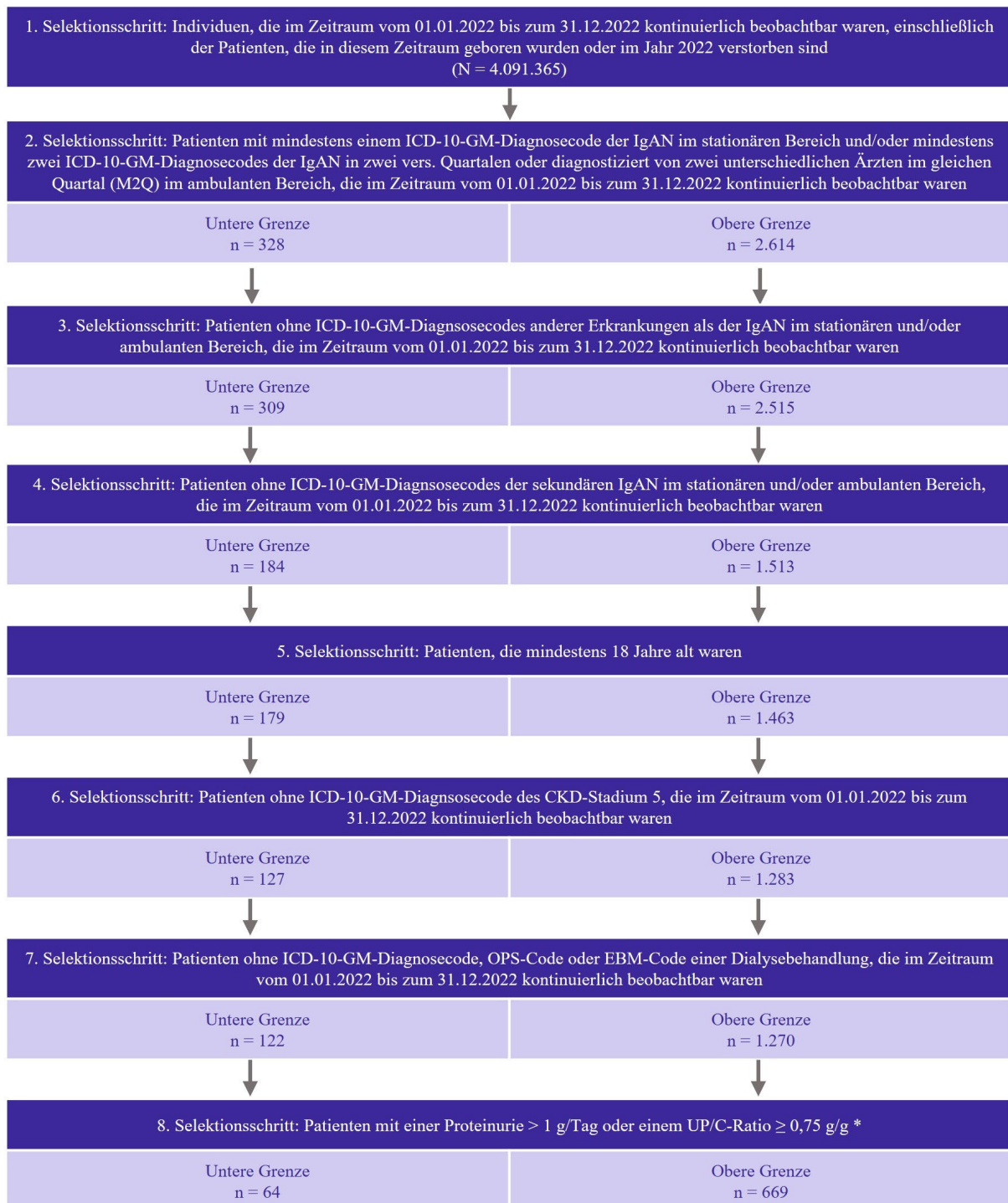


Abbildung 3-8: Ermittlung der Zielpopulation aus der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2022

\*Im 8. Selektionsschritt wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan anhand veröffentlichter Literatur geschätzt (53).

Quelle: (47)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### *Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung*

Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2022 1.320 - 13.794 Patienten in der Zielpopulation identifiziert. Die Spanne lag zwischen 1.016 - 14.880 Patienten. Extrapoliert auf die deutsche GKV-Bevölkerung befinden sich 1.152 - 12.040 GKV-Versicherte Patienten in der Zielpopulation, mit einer Spanne von 887 - 12.987 Patienten (Tabelle 3-12).

### ***Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan***

Die Angaben zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan beruhen auf einer dafür durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse (47). Als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Zielpopulation diente die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Systematik der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse zur Ermittlung der Prävalenz, die um weitere Selektionsschritte ergänzt bzw. angepasst wurde.

Die InGef-Forschungsdatenbank greift auf anonymisierte Leistungsdaten einer gut verteilten, geografisch repräsentativen Population der Bevölkerung Deutschlands zu. Die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse kann dabei aufgrund der externen Validität für Alter und Geschlecht, sowie Morbidität, Mortalität und Arzneimittelkonsum, als hoch eingestuft werden, um die Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung zu extrapolieren (141). Dennoch unterliegen den obigen Angaben gewisse Unsicherheiten (vgl. auch Ausführungen Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz).

Die Leistungsdaten der GKV unterliegen mehreren Einschränkungen, die sowohl bei der Planung und Auswertung von Studien als auch insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Generell werden die Leistungsdaten in erster Linie zu Erstattungszwecken und nicht zu Forschungszwecken erhoben. Weiterhin liefert die InGef-Forschungsdatenbank keine klinischen Werte (z. B. Laborwerte) oder Leistungen, die nicht im Leistungskatalog der GKV enthalten sind. Dies ist auch der Grund, warum die Anzahl der Patienten mit einer Proteinurie  $> 1$  g/Tag oder einer UP/C-Ratio  $\geq 0,75$  g/g (Zielpopulation, 8. Selektionsschritt) anhand eines Anteils aus der veröffentlichten Literatur von Pitcher et al. geschätzt werden musste (53). Bei der herangezogenen Publikation handelt es sich um Langzeitergebnisse von Patienten aus der IgAN-Kohorte des UK National RaDaR. Aufgrund des literaturbasierten Schwellenwerts konnten für die letztliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation keine Individuen identifiziert werden, sondern nur die Gesamtzahl beziffert werden.

Die Übertragbarkeit der herangezogenen Studie auf die Patientenpopulation in der InGef-Forschungsdatenbank wird durch mehrere Faktoren unterstützt: Erstens gibt es Ähnlichkeiten in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Kohorten. Außerdem handelt es sich bei beiden Populationen um Prävalenzkohorten in einem westeuropäischen Land. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die in der Studie von Pitcher et al. ermittelte zeitlich gemittelte UP/C-Ratio über einen relativ langen Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich

5,2 Jahren berechnet wurde, der alle verfügbaren Messungen während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung umfasst, wodurch Einschränkungen im Zusammenhang mit bestimmten Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs vermieden werden (53).

Wie auch bei der Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz wurde aufgrund der fehlenden spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecodes für die primäre IgAN und der uneinheitlichen Kodierungspraxis der Kliniker für Patienten mit primärer IgAN eine untere und eine obere Grenze zur Ermittlung der Zielpopulation von Sparsentan erfasst. Dabei wird angenommen, dass die tatsächliche Zielpopulation innerhalb der Spanne der beiden Grenzen liegt, da die obere Grenze die Zahl der Patienten wahrscheinlich überschätzt und die untere Grenze wahrscheinlich unterschätzt.

Insgesamt wurde mit den GKV-Routinedaten die beste verfügbare Evidenz herangezogen. Dennoch ist trotz der hohen Aussagekraft der InGef-Forschungsdatenbank die Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan mit Unsicherheiten verbunden (vgl. Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.152 - 12.040
Quelle: (47, 85) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe, für die ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde gemäß den Ausführungen in Abschnitt 3.2.4 berechnet.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert (Suchzeitraum: bis 16.05.2024). Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Sparsentan (85).

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Freihandsuche nach öffentlich verfügbaren Angaben durchgeführt (Suchzeitraum: bis 16.05.2024). Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung vorlag, wurden neue epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit primärer IgAN und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Sparsentan auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse erhoben (47). Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

Für den Abschnitt 3.2.4 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation von Sparsentan der Anzahl an Patienten mit Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspricht.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Sommerer C. IgA-Nephropathie: Pathogenese, Klinik und Therapie. Hessisches Ärzteblatt. 2020;6:340-346.
2. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. Journal of Urology and Nephrology. 1968;74(9):694-695.
3. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. 2021;100(4S):S1-S276.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. New England Journal of Medicine. 2013;368(25):2402-2414.
5. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. Pediatric nephrology. 2018;33(5):763-777.
6. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(10):1795-1803.
7. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16001.
8. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney International. 2015;88(5):974-989.
9. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. Journal of Clinical Investigation. 2009;119(6):1668-1677.
10. Radeke HH, Gessner JE, Uciechowski P, Magert HJ, Schmidt RE, Resch K. Intrinsic human glomerular mesangial cells can express receptors for IgG complexes (hFc gamma RIII-A) and the associated Fc epsilon RI gamma-chain. Journal of Immunology. 1994;153(3):1281-1292.
11. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(7):2088-2097.
12. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Kidney International. 2014;86(5):896-904.

13. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk DV, Moldoveanu Z, Mestecky J, et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:117.
14. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(12):3177-3183.
15. Trimarchi H, Coppo R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(8):1280-1285.
16. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(11):2974-2984.
17. Erkan E, Garcia CD, Patterson LT, Mishra J, Mitsnefes MM, Kaskel FJ, et al. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(2):398-407.
18. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(4):516-523.
19. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(7):1503-1512.
20. Floege J, Daha MR. IgA nephropathy: new insights into the role of complement. *Kidney International*. 2018;94(1):16-18.
21. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(6):1724-1734.
22. Lai KN, Tang SC, Guh JY, Chuang TD, Lam MF, Chan LY, et al. Polymeric IgA1 from patients with IgA nephropathy upregulates transforming growth factor-beta synthesis and signal transduction in human mesangial cells via the renin-angiotensin system. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(12):3127-3137.
23. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2010;31(6):541-550.
24. Tamouza H, Chemouny JM, Raskova Kafkova L, Berthelot L, Flamant M, Demion M, et al. The IgA1 immune complex-mediated activation of the MAPK/ERK kinase pathway in mesangial cells is associated with glomerular damage in IgA nephropathy. *Kidney International*. 2012;82(12):1284-1296.
25. Kobori H, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. Angiotensin II blockade and renal protection. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(17):3033-3042.
26. Kohan DE, Inscho EW, Wesson D, Pollock DM. Physiology of endothelin and the kidney. *Comprehensive Physiology*. 2011;1(2):883-919.
27. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. *Seminars in Nephrology*. 2015;35(2):125-136.
28. Dhaun N, Webb DJ, Kluth DC. Endothelin-1 and the kidney-beyond BP. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;167(4):720-731.

29. Morigi M, Buelli S, Angioletti S, Zanchi C, Longaretti L, Zoja C, et al. In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *American Journal of Pathology*. 2005;166(5):1309-1320.
30. Lehrke I, Waldherr R, Ritz E, Wagner J. Renal endothelin-1 and endothelin receptor type B expression in glomerular diseases with proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(11):2321-2329.
31. Tycova I, Hrubá P, Maixnerová D, Girmanová E, Mrazová P, Stranavová L, et al. Molecular profiling in IgA nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis. *Physiology Research*. 2018;67(1):93-105.
32. Zanatta CM, Veronese FV, Loreto Mda S, Sortica DA, Carpio VN, Eldeweiss MI, et al. Endothelin-1 and endothelin a receptor immunoreactivity is increased in patients with diabetic nephropathy. *Renal Failure*. 2012;34(3):308-315.
33. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Lai YH. Differential effects of FMLP-activated neutrophils from patients with IgA nephropathy enhanced endothelin 1 production of glomerular mesangial cells. *Nephron*. 2001;89(3):274-279.
34. Nakamura T, Ebihara I, Shirato I, Fukui M, Tomino Y, Koide H. Endothelin-1 mRNA expression by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy. *Lancet*. 1993;342(8880):1147-1148.
35. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(10):R877-R884.
36. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International*. 2009;76(5):534-545.
37. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(2):691-701.
38. Haaskjold YL, Bjorneklett R, Bostad L, Bostad LS, Lura NG, Knoop T. Utilizing the MEST score for prognostic staging in IgA nephropathy. *BMC Nephrology*. 2022;23(1):26.
39. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*. 2017;91(5):1014-1021.
40. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, et al. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLOS ONE*. 2014;9(2):e90558.
41. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(3):360-366.
42. Penfold RS, Prendecki M, McAdoo S, Tam FW. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2018;11:137-148.
43. Schweisfurth A. Epidemiologie und Prognose der Glomerulonephritis unter evidenzbasierter Therapie in Westmecklenburg. 2010.
44. Barratt J. Natural History of IgA Nephropathy: Analysis of a UK National RaDaR IgA Nephropathy Cohort, PO1577. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021.

45. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney International*. 2006;69(8):1455-1458.
46. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet*. 2024;403(10433):1279-1289.
47. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Final Report. Prevalence and incidence of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and size of the target population of sparsentan in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG dossier (§ 35a SGB V) for sparsentan. 2024.
48. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;20(4):511-535.
49. Maixnerova D, Reily C, Bian Q, Neprasova M, Novak J, Tesar V. Markers for the progression of IgA nephropathy. *J Nephrology*. 2016;29(4):535-541.
50. Zachova K, Kosztyu P, Zadrazil J, Matousovic K, Vondrak K, Hubacek P, et al. Role of Epstein-Barr Virus in Pathogenesis and Racial Distribution of IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:267.
51. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(3):147-156.
52. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol*. 2005;18(5):503-512.
53. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(6):727-738.
54. Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. A Systematic Literature Review of the Epidemiology, Health-Related Quality of Life Impact, and Economic Burden of Immunoglobulin A Nephropathy. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*. 2021;8(2):36-45.
55. Jäger C, Kononowa N, Kim M. Immunglobulin-A-Nephropathie. *SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM*. 2017;17(11):252-257.
56. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10165.
57. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2017;318(5):432-442.
58. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225-2236.
59. Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney International*. 2010;77(6):543-549.
60. Woo KT, Chan CM, Tan HK, Choong HL, Foo M, Vathsala A, et al. Beneficial effects of high-dose losartan in IgA nephritis. *Clinical Nephrology*. 2009;71(6):617-624.

61. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
62. Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(6):865-873.
63. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney International*. 2012;81(9):833-843.
64. Reich HN, Tritchler D, Cattran DC, Herzenberg AM, Eichinger F, Boucherot A, et al. A molecular signature of proteinuria in glomerulonephritis. *PLOS ONE*. 2010;5(10):e13451.
65. Lee H, Hwang JH, Paik JH, Ryu HJ, Kim DK, Chin HJ, et al. Long-term prognosis of clinically early IgA nephropathy is not always favorable. *BMC Nephrology*. 2014;15:94.
66. Yu B, Shi S, Lv J, Liu L, Zhou X, Zhu L, et al. Rapidly progressive IgA nephropathy: clinicopathological characteristics and outcomes assessed according to the revised definition of the KDIGO 2021 Guideline. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(12):2429-2437.
67. Zhang L, Zhuang X, Liao X. A proposed Oxford classification-based clinicopathological nomogram for predicting short-term renal outcomes in IgA nephropathy after acute kidney injury. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52:60-66.
68. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Seminars in Nephrology*. 2004;24(3):179-196.
69. Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney International*. 2012;82(7):790-796.
70. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024.
71. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(51-52):849-854.
72. Liborio AB, Santos JP, Minete NF, Diogenes Cde A, Soares AP, Queiroz AL, et al. Proteinuria is associated with quality of life and depression in adults with primary glomerulopathy and preserved renal function. *PLOS ONE*. 2012;7(5):e37763.
73. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252.
74. Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges - a narrative review. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2018;11:93-102.
75. Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(3):173-180.
76. Artom M, Moss-Morris R, Caskey F, Chilcot J. Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney International*. 2014;86(3):497-505.
77. Tyagi N AS, Chauhan J, George A, Zaour N.,. PUK32 patient insights for immunoglobulin A nephropathy (IgAN) using social media listening. *Value in Health*. 2019;22:S919. 2019.
78. NKF (National Kidney Foundation Inc.). The Voice of the Patient. Externally-Led Patient-Focused Drug Development Meeting on IgA Nephropathy (Report). 2020.

79. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36 for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):112.
80. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney International*. 2014;85(1):158-165.
81. Noordzij M, Jager KJ. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon. *Kidney International*. 2014;85(1):12-14.
82. Hazara AM, Bhandari S. Early Mortality Rates After Commencement of Maintenance Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2020;24(3):275-284.
83. International Society on Thrombosis and Haemostasis I. Ein Aufenthalt im Krankenhaus? Was Sie über Blutgerinnsel wissen sollten: 2019. Aufgerufen am: 06.05.2024. Verfügbar unter: <https://www.worldthrombosisday.org/ein-aufenthalt-im-krankenhaus-was-sie-ber-blutgerinnsel-wissen-sollten/>.
84. Marusic U, Narici M, Simunic B, Pisot R, Ritzmann R. Nonuniform loss of muscle strength and atrophy during bed rest: a systematic review. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2021;131(1):194-206.
85. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
86. Calliditas Therapeutics AB. SMPC Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung [Stand: Juli 2022]. 2022.
87. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(4):1479-1485.
88. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4):753-779.
89. Xing L, Song EL, Jia XB, Ma J, Li B, Gao X. Nephroprotective effect of losartan in IgA model rat. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(10):5205-5215.
90. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Irbesartan-CT 75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
91. ratiopharm GmbH. Fachinformation Losartan-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
92. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):861-869.
93. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):851-860.
94. Ye ZC, Wang C, Tang Y, Liu X, Peng H, Zhang H, et al. Serum IgA1 from patients with IgA nephropathy up-regulates integrin-linked kinase synthesis and inhibits adhesive capacity in podocytes through indirect pathways. *Clinical and Investigative Medicine*. 2009;32(1):E20-27.
95. Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):44-51.

96. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;47(5):751-760.
97. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(6):1578-1583.
98. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6):1880-1888.
99. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Delix® 2,5 mg/5 mg Tabletten/ Delix® protect 10 mg Tabletten [Stand: April 2021]. 2021.
100. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Chaudhari J, Miao S, Diva U, et al. Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(3):340-349 e341.
101. Bagchi S, Mani K, Swamy A, Barwad A, Singh G, Bhowmik D, et al. Supportive Management of IgA Nephropathy With Renin-Angiotensin Blockade, the AIIMS Primary IgA Nephropathy Cohort (APPROACH) Study. *Kidney international reports*. 2021;6(6):1661-1668.
102. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney International*. 2000;58(6):2485-2491.
103. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Hilgers RD, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Journal of Nephrology*. 2020;33(6):1231-1239.
104. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology*. 2018;29(1):317-325.
105. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney International*. 2020;98(4):1044-1052.
106. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero JJ, Hoijer J, Bottai M, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(5):866-876.
107. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion (post authorisation) - Kinpeygo. 2024.
108. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pålsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(10):3237-3242.
109. EMA (European Medicines Agency). Kinpeygo (Budesonid). Übersicht über Kinpeygo und warum es in der EU zugelassen ist. 2022.
110. Calliditas Therapeutics AB. Highlights of Prescribing Information: Tarpeyo. 2023.
111. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215-224.
112. AstraZeneca AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Forxiga. 2022.



113. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Targeted-release budesonide for treating primary IgA nephropathy. Technology appraisal guidance. 2023.
114. Traverso Therapeutics Inc. A randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, active-control study of the efficacy and safety of sparsentan for the treatment of immunoglobulin A nephropathy (PROTECT study). Clinical Study Protocol Amendment 6 (15.11.2022). 2022.
115. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in Combination With SGLT2 Inhibition in Participants With IgAN (SPARTACUS): 2024. Aufgerufen am: 15.05.2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05856760?term=NCT05856760&rank=1>.
116. EMA (European Medicines Agency). Public summary of opinion on orphan designation Sparsentan for the treatment of primary IgA nephropathy; 10 February 2021; EMADOC-628903358-3052. 2021.
117. AIRG-E E, ALCER, FRIAT, REDINREN, RICORS2040, SENEFRO; SET, ONT. CKD: The burden of disease invisible to research funders. Nefrologia. 2022;42(1):65-84.
118. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambuhl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. Clinical kidney journal. 2017;10(2):154-169.
119. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(7):1197-1203.
120. Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation. Deutsches Ärzteblatt. 2021;118(10):A-530 / B-446.
121. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Statistiken zur Organspende für Deutschland und Europa: 2023. Aufgerufen am: 06.05.2024. Verfügbar unter: <https://www.organspende-info.de/zahlen-und-fakten/statistiken/>.
122. Spanish National Transplant Organisation (ONT). Newsletter Transplant: International figures on donation and transplantation 2021. 2022.
123. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020;104(4S):S1-S103.
124. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2006;6(11):2535-2542.
125. Fairhead T, Knoll G. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2010;19(6):578-585.
126. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisaeter AV, Bjorneklett R. Mortality in patients with IgA nephropathy. American Journal of Kidney Diseases. 2013;62(5):883-890.
127. Hastings MC, Bursac Z, Julian BA, Villa Baca E, Featherston J, Woodford SY, et al. Life Expectancy for Patients From the Southeastern United States With IgA Nephropathy. Kidney international reports. 2018;3(1):99-104.
128. Lee H, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Chae DW, et al. Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. PLOS ONE. 2012;7(12):e51225.

129. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(11):2745-2754.
130. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10417):2077-2090.
131. Travere Therapeutics Inc. Travere Therapeutics Announces Confirmatory Data from the Phase 3 PROTECT Study of FILSPARI® Demonstrating Long-Term Kidney Function Preservation in IgA Nephropathy; Narrowly Missing eGFR Total Slope Endpoint versus Active Control, Irbesartan.: 2023. Aufgerufen am: 25.03.2024. Verfügbar unter: [https://finance.yahoo.com/news/travere-therapeutics-announces-confirmatory-data-113000437.html?guccounter=1&guce\\_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLmNvbS8&guce\\_referrer\\_sig=AQAAAH1SNc4qhUCAVH4uTEmD\\_LFMKgo4RSnhY3YNVW4iEByoMajOLIJM3gf1S8mfkDI-GgU3MpH\\_3sSBWH9QVweI6gdlBu0tnGbX0ZCfdsZXqGJcHquSo4bTE7qWC73W14Qs9pfplA6577GT8rlNEID2fm5J\\_InzkujYQ\\_Mti2cElRgF](https://finance.yahoo.com/news/travere-therapeutics-announces-confirmatory-data-113000437.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLmNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAAH1SNc4qhUCAVH4uTEmD_LFMKgo4RSnhY3YNVW4iEByoMajOLIJM3gf1S8mfkDI-GgU3MpH_3sSBWH9QVweI6gdlBu0tnGbX0ZCfdsZXqGJcHquSo4bTE7qWC73W14Qs9pfplA6577GT8rlNEID2fm5J_InzkujYQ_Mti2cElRgF).
132. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen): 2024. Aufgerufen am: 15.05.2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
133. BfArM. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13): 2023. Aufgerufen am: 06.05.2024. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
134. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):106-109.
135. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.
136. Braun N, Schweisfurth A, Lohofener C, Lange C, Grundemann C, Kundt G, et al. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *International Urology and Nephrology*. 2011;43(4):1117-1126.
137. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(2):414-430.
138. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, Mizerska-Wasiak M, Mathur M, Schultz MJ. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(10):2340-2349.
139. Zink CM, Ernst S, Riehl J, Helmchen U, Gröne H-J, Floege J, et al. Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clinical kidney journal*. 2019;12(6):795-800.
140. Suzuki Y, Monteiro RC, Coppo R, Suzuki H. The Phenotypic Difference of IgA Nephropathy and its Race/Gender-dependent Molecular Mechanisms. *Kidney360*. 2021;2(8):1339-1348.

141. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health*. 2022;206:57-62.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Sparsentan wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) bei Erwachsenen 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) (1).

Die Europäische Kommission erteilte Sparsentan am 19.10.2020 (EU/3/20/2345) zu einem Orphan Designation (2). Im Rahmen der Zulassung wurde der Orphan Drug-Status durch das COMP bestätigt (23.02.2024) (3). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Behandlung mit Sparsentan wird mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht, je nach Verträglichkeit. Die Jahrestherapiekosten werden nachfolgend für die Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag dargestellt. Für die Dosis von 200 mg/Tag entstehen dieselben Jahrestherapiekosten.

Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie PROTECT.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	<u>Kontinuierlich:</u> Tägliche Einnahme von 200 mg in den ersten 14 Tagen, dann Dosiserhöhung auf 400 mg pro Tag, je nach Verträglichkeit	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g).</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Sparsentan behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Die Herleitung und Beschreibung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Deshalb gelten die in Tabelle 3-15 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer und die im Folgenden beschriebenen Angaben zum Verbrauch sowie zu den Kosten für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Die Information bezüglich des Behandlungsmodus von Sparsentan wurde der Fachinformation entnommen (1). Entsprechend erfolgt die orale Einnahme von Sparsentan einmal täglich, vorzugsweise vor der morgendlichen Mahlzeit. 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. Für die Titration der anfänglichen Dosis von 200 mg einmal täglich auf die Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich sind zum Erreichen der Erhaltungsdosis Filmtabletten von 200 mg und 400 mg erhältlich. Eine tägliche Gabe bei 365 Kalendertagen pro Jahr resultiert in 365 Behandlungen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	<u>Kontinuierlich</u> : tägliche Einnahme von 200 mg in den ersten 14 Tagen, dann Dosiserhöhung auf 400 mg pro Tag, je nach Verträglichkeit	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g).</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Sparsentan einmal täglich erfolgen (1). Bei einer täglichen Einnahme von einer Tablette Sparsentan ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	365 (14 + 351) <sup>b</sup>	200 - 400 mg <sup>b</sup>	<u>Obere Grenze<sup>c</sup>:</u> Erstes Behandlungsjahr: 143.200 mg Jedes weitere Jahr: 146.000 mg  <u>Untere Grenze<sup>d</sup>:</u> 73.000 mg
<p>a: Mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g).</p> <p>b: Die ersten 14 Tage des ersten Behandlungsjahres erhält der Patient 200 mg Sparsentan täglich. Bei Verträglichkeit wird für die restlichen 351 Behandlungstage auf die Zieldosis von 400 mg täglich erhöht.</p> <p>c: Die ersten 14 Tage des ersten Behandlungsjahres erhält der Patient 200 mg Sparsentan täglich. Bei Verträglichkeit wird die Dosis nach 14 Tagen auf die Zieldosis von 400 mg täglich erhöht (obere Grenze: 143.200 mg für 365 Tage). Für jedes kommende Jahr werden alle 365 Behandlungstage bei Verträglichkeit mit 400 mg pro Tag berechnet.</p> <p>d: Wird die Tagesdosis aufgrund von mangelnder Verträglichkeit nicht erhöht, bleibt die Medikation bei 200 mg pro Tag (73.000 mg für 365 Tage). In Folgejahren erhöht sich der Jahresverbrauch hier nicht.</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden in Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Sparsentan wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit der Fachinformation ermittelt (1). Sparsentan wird analog zur Zulassungsstudie PROTECT in einer Dosierung von 200 mg oder 400 mg Tabletten verwendet (1, 4).

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient mit dem Verbrauch pro Einnahme in mg multipliziert. Die hieraus errechnete Spanne für den Jahresverbrauch beträgt je nach verwendeter Dosis 73.000 mg bis 146.000 mg. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass gemäß Fachinformation der Patient im ersten Behandlungsjahr eine 14-tägige Initiationsphase absolviert, in der täglich 200 mg Sparsentan eingenommen werden. Die restlichen 351 Tage des Jahres wird je nach Verträglichkeit 200 mg (Jahresverbrauch: 73.000 mg) oder 400 mg (Jahresverbrauch: 143.200 mg) eingenommen.



Ab dem zweiten Behandlungsjahr wird keine Initiationsphase benötigt, sodass sich bei der höheren Dosierung (400 mg/Tag) der Jahresverbrauch auf 146.000 mg erhöht, bzw. bei Verwendung der niedrigen Dosierung (200 mg/Tag) der Jahresverbrauch bei 73.000 mg liegt (1).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Sparsentan (Filspari™)	4.935,94 € <sup>c</sup> Flasche mit 30 filmbeschichteten Tabletten à 400 mg	4.655,34 € pro Packung [2,00 € <sup>a</sup> ; 278,60 € <sup>b</sup> ] <sup>d</sup>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a SGB V c: Für die Flasche mit 30 filmbeschichteten Tabletten à 200 mg entstehen dieselben Kosten pro Packung. d: Für die Flasche mit 30 filmbeschichteten Tabletten à 200 mg entstehenden dieselben Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro. Quelle: (1, 5) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sparsentan ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt.

Sparsentan ist in verschiedenen Packungsgrößen (30 filmbeschichteten Tabletten à 200 mg, bzw. 30 filmbeschichteten Tabletten à 400 mg) im Handel. Für alle Packungsgrößen bzw. Dosierungen wurden die Kosten berechnet (5). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird nachfolgend nur die Packungsgröße von 30 Tabletten mit der Erhaltungsdosis von 400 mg verwendet. Die Kosten pro Packung nach AVP betragen 4.935,94 € pro Packung. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 278,60 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 4.655,34 € pro Packung Sparsentan. Für die Packungsgröße von 30 x 200 mg entstehen dieselben Kosten (5).

Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von Sparsentan über die Jahresgrenze hinweg sowie der Tatsache, dass zwei 200 mg Tabletten zum Erreichen der täglichen Zieldosis von 400 mg eingenommen werden können, wird kein Verwurf erwartet.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	Gesamtbilirubin	Vor Behandlungsbeginn und dann alle drei Monate	5
		Serum-AST (GOT)	Vor Behandlungsbeginn und dann alle drei Monate	5
		Serum ALT (GPT)	Vor Behandlungsbeginn und dann alle drei Monate	5
<p>a: Mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g).</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben in Tabelle 3-19 wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Sparsentan (Filspari™) entnommen (1). Gemäß Fachinformation wird Sparsentan kontinuierlich einmal täglich als Tablette oral eingenommen, bei einer unbegrenzten Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr. Dabei werden regelmäßig Untersuchungen vorgenommen, darunter Bluttests zur Überwachung der Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte (1). Für diese genannten Aspekte ist jedoch zu beachten, dass sowohl die Leitlinien der KDIGO, als auch die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)/ Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) ein engmaschiges Monitoring für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung empfehlen (6, 7). Dieses umfasst zur routinemäßigen Überwachung der Grunderkrankung die Kontrolle der Nierenfunktion über die Bestimmung der eGFR, Proteinurie und des Blutdrucks, sodass diese Untersuchungen zur Überwachung der Grunderkrankung an dieser Stelle nicht als zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt wurden.

Die folgenden zusätzlichen Maßnahmen werden bei Anwendung von Sparsentan aufgeführt, um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern:

- Überwachung der Serum-Aminotransferase-Werte Aspartat-Aminotransferase (AST (GOT)) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT (GPT)) und Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn und folgend alle drei Monate fortgesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer: 32058)	0,25 €
GOT (EBM-Ziffer: 32069)	0,25 €
GPT (EBM-Ziffer: 32070)	0,25 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Sparsentan und dem EBM-Katalog entnommen (1, 8).

Die Kosten belaufen sich dabei sowohl für die Bestimmung des Gesamtbilirubins (EBM-Ziffer: 32058), also auch für die Bestimmung der Serumaminotransferase GOT (EBM-Ziffer: 32069), und GPT (EBM-Ziffer: 32070) auf je 0,25 € pro Behandlung.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer: 32058)	1,25 €
		GOT (EBM-Ziffer: 32069)	1,25 €
		GPT (EBM-Ziffer: 32070)	1,25 €
a: 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).			
Quelle: (1, 8)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sparsentan (Filspari™)	Erwachsene Patienten mit primärer IgAN <sup>a</sup>	56.639,97 € <sup>b</sup>	3,75 €	n. z.	56.643,72 € <sup>b</sup>
<p>a: Mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von <math>\geq 1,0</math> g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von <math>\geq 0,75</math> g/g).</p> <p>b: Für die Packungsgröße von 30 x 200 mg entstehenden dieselben Kosten.</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Unter Einbezug der Arzneimittelkosten (und der Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß EBM-Katalog) ergeben sich für Sparsentan Jahrestherapiekosten von 56.643,72 € pro Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Neben Sparsentan ist für die primäre IgAN seit 2022 nur der Wirkstoff Budesonid (Kinpeygo®) zugelassen. Bislang werden Patienten Off-Label gemäß der KDIGO-Leitlinien mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt, um über die Blutdrucksenkung die Proteinurie und Hämaturie zu verringern und dadurch den Krankheitsprogress zu verlangsamen.

Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Sparsentan ist in Abschnitt 3.2.4 mit 1.152 - 12.040 Patienten angegeben.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Sparsentan den bestehenden hohen Bedarf einer hochwirksamen Medikation bei gleichzeitig guter Verträglichkeit deckt. Demnach ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch heute nicht quantifizierbaren Marktdurchdringung in der Patientenpopulation mit primärer IgAN auszugehen.

#### **Patienten mit Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Sparsentan bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Sparsentan oder einem der Hilfsstoffe (Lactose, mikrokristalline Zellulose, Natriumstärkeglykolat, kolloidales Siliziumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talk, Titandioxid (E171)) kontraindiziert. Auch bei Schwangerschaft und Begleitmedikation von ARB, ET-Rezeptorantagonisten (ETR) und Reninhemmern (z. B. Aliskiren) ist von einer Behandlung mit Sparsentan abzusehen. Ebenfalls sollte Sparsentan bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen ( $> 2 \times$  Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN)) vor Beginn der Behandlung nicht angewendet werden (1).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor. Aus diesem Grund können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

### **Therapieabbrüche**

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Sparsentan im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Dementsprechend können Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt werden.

### **Patientenpräferenzen**

Es liegen keine Daten zur Patientenpräferenz vor, daher können keine Aussagen dazu getroffen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass die einfache Verabreichung von Sparsentan als Tablette zur Einhaltung der Therapie durch den Patienten beiträgt, da eine einfache Einnahme im häuslichen Umfeld ermöglicht wird.

Bei mit Sparsentan behandelten Patienten konnte im Vergleich zu Patienten, die mit maximal dosiertem Irbesartan behandelt wurden, eine stärkere Verlangsamung der Krankheitsprogression demonstriert werden, unter anderem in Form einer schwächeren Abnahme der eGFR, sowie einem insgesamt selteneren und auch späteren Einsatz von immunsuppressiven Rettungsmaßnahmen (3 %). Aufgrund der Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Sparsentan und dem ähnlich guten Sicherheitsprofil zu der in der Studie PROTECT verwendeten aktiven Kontrolle ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil der Patienten mit IgAN in der Versorgung mit Sparsentan behandelt wird.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Die Behandlung der IgAN erfolgt in der Regel in der ambulanten Versorgung. Eine stationäre Behandlung erfolgt gewöhnlich nur für Patienten mit IgAN, die schwere Exazerbationen in Form einer (akuten) Niereninsuffizienz erleiden. Dies betrifft weniger als 5 % der Patienten (9, 10). Daher spielt die stationäre Behandlung von Patienten mit Sparsentan nur eine untergeordnete Rolle.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.3.5 dargelegten Therapiekosten wurden für alle potenziellen 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), berechnet. Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass insgesamt zwar ein hoher Anteil an Patienten mit IgAN mit Sparsentan behandelt werden, die Anzahl jedoch unterhalb der Obergrenze von Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Wie hier beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Sparsentan zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Dosierung von Sparsentan in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Fachinformation entnommen (1).

Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (5).



### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. EMA (European Medicines Agency). Public summary of opinion on orphan designation Sparsentan for the treatment of primary IgA nephropathy; 10 February 2021; EMADOC-628903358-3052. 2021.
3. EMA (European Medicines Agency). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation. Filspari (sparsentan) - Treatment of primary IgA nephropathy EU/3/20/2345. 23 February 2024. 2024.
4. Travere Therapeutics Inc. A randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, active-control study of the efficacy and safety of sparsentan for the treatment of immunoglobulin A nephropathy. (PROTECT study). Clinical Study Report (08.02.2024). 2024.
5. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung für Sparsentan (Filspari™). 2024.
6. DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.). Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-048. DEGAM-Leitlinie Nr. 22. 2019.
7. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024.
8. KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: Q3 2024]. 2024.
9. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(7):2088-2097.
10. Yu B, Shi S, Lv J, Liu L, Zhou X, Zhu L, et al. Rapidly progressive IgA nephropathy: clinicopathological characteristics and outcomes assessed according to the revised definition of the KDIGO 2021 Guideline. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022;37(12):2429-2437.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Sparsentan (Filspari™) (Stand: Juli/2024) entnommen (1).

#### **Anwendungsgebiete**

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

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Fachinformation weist keine besonderen Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals auf. Sparsentan wird von den Patienten in Tablettenform selbstständig eingenommen.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

##### ***Dauer der Haltbarkeit***

Vier Jahre

##### ***Aufbewahrung***

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

##### ***Entsorgung***

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **Anforderungen an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung**

### ***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen. Es wird empfohlen, die Tabletten als Ganzes mit Wasser zu schlucken, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Sparsentan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### ***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.

Für die Titration der anfänglichen Dosis von 200 mg einmal täglich auf die Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich sind zum Erreichen der Erhaltungsdosis Filmtabletten von 200 mg und 400 mg erhältlich.

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. Bei anhaltender Hypotonie oder Veränderungen der Leberfunktion kann eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne vorheriger Dosisreduktion von Sparsentan in Betracht gezogen werden.

### ***Überdosierung***

Sparsentan wurde gesunden Personen in Dosen von bis zu 1600 mg/Tag verabreicht, ohne dass es Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten gab. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt (möglicherweise mit Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie), sollten sorgfältig überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten.

### ***Ausgelassene Dosis***

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte diese Dosis weggelassen und die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Es sollten keine doppelten oder zusätzlichen Dosen eingenommen werden.

## **Besondere Patientengruppen**

### ***Ältere Patientengruppen***

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit Sparsentan mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden. Die Steigerung auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg täglich sollte je nach Verträglichkeit mit Vorsicht vorgenommen werden.

### ***Leberfunktionsstörung***

Basierend auf Daten zur Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder Child-Pugh B) keine Dosisanpassung von Sparsentan erforderlich.

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Sparsentan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-C-Klassifikation) nicht untersucht und wird daher für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit AST/ALT-Werten, die mehr als das Zweifache der ULN betragen. Daher sollte von der Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan bei Patienten mit  $AST/ALT > 2x$  ULN abgesehen werden.

### ***Niereninsuffizienz***

Bei Patienten mit leichter (CKD-Stadium 2;  $eGFR$  60 - 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder mittelschwerer (CKD-Stadien 3a und 3b;  $eGFR$  30 - 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Basierend auf pharmakokinetischen Daten kann keine Dosisanpassung für Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4;  $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) empfohlen werden. Da es nur begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit schwerer chronischen Nierenerkrankungen gibt, wird Sparsentan für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sparsentan wurde bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, nicht untersucht. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Dialysepatienten wurde Sparsentan nicht untersucht. Bei diesen Patienten wird die Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan nicht empfohlen.

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sparsentan bei Kindern unter 18 Jahren mit IgAN ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Gegenanzeigen**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Frauen im gebärfähigen Alter***

Die Behandlung mit Sparsentan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt und eine wirksame Empfängnisverhütung eingesetzt wird.

***Hypotonie***

Hypotonie wurde mit der Anwendung von Hemmern des RAAS, einschließlich Sparsentan, in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Sparsentan kann es zu einer Hypotonie kommen, wovon am häufigsten bei älteren Patienten berichtet wurde.

Bei Patienten mit Hypotonie-Risiko sollte erwogen werden, ob andere Antihypertensiva weggelassen oder angepasst werden sollen und ein angemessener Volumenstatus aufrechterhalten werden soll. Wenn sich trotz Weglassen oder Reduzierung anderer Antihypertensiva eine Hypotonie entwickelt, sollte eine Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Sparsentan in Betracht gezogen werden. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Verabreichung von Sparsentan; die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

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. Eine Dosisunterbrechung bei der Behandlung mit Sparsentan sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome der Hypotonie nach einer zweiwöchigen Dosisreduzierung fortbestehen. Sparsentan sollte bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten  $\leq 100$  mmHg mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck mit Werten  $\leq 100$  mmHg sollte die Dosis von Sparsentan nicht erhöht werden.

***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Ein vorübergehender Anstieg des Serumkreatinins wurde mit RAAS-Hemmern, einschließlich Sparsentan, in Verbindung gebracht. Es kann zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumkreatinins kommen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Sparsentan. Bei Risikopatienten sollten die Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie sollte Sparsentan mit Vorsicht

angewendet werden. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wird Sparsentan für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### ***Flüssigkeitsretention***

Flüssigkeitsretention wurde mit Arzneimitteln in Verbindung gebracht, die den ET<sub>A</sub>R antagonisieren, einschließlich Sparsentan. Während der Behandlung mit Sparsentan kann es zu einer Flüssigkeitsretention kommen. 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.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde Sparsentan nicht untersucht. Daher sollte Sparsentan bei Patienten mit Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden.

### ***Leberfunktion***

Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte von mindestens  $3 \times$  ULN wurden bei einer Behandlung mit Sparsentan beobachtet. Bei mit Sparsentan behandelten Patienten wurden keine gleichzeitigen Erhöhungen des Bilirubins  $> 2 \times$  ULN oder Fälle von Leberversagen beobachtet. Um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern, sollten daher die Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn überwacht werden, und dann sollte die Überwachung alle drei Monate fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden. Wenn Patienten eine anhaltende, ungeklärte, klinisch signifikante ALT- und/oder AST-Erhöpfung entwickeln, oder wenn die Erhöhungen von einem Anstieg des Bilirubins  $> 2 \times$  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.

Eine erneute Verabreichung von Sparsentan sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn die Leberenzymwerte und das Bilirubin auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurückgehen, sowie nur bei Patienten ohne klinische Symptome einer Lebertoxizität. Sparsentan sollte bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen ( $> 2 \times$  ULN) vor Beginn der Behandlung nicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

### ***Duale Blockade des (RAAS)***

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Ang II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des

RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Ang II-Rezeptor-Antagonisten (teilweise ein Mechanismus von Sparsentan) oder Reninhemmern wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck durchgeführt werden.

### ***Hyperkaliämie***

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Serum-Kaliumspiegel  $> 5,5$  mmol/l. Wie bei anderen Arzneimitteln, die das RAAS beeinflussen, kann es während der Behandlung mit Sparsentan zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei gleichzeitig vorhandener eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz. Es wird bei Risikopatienten eine genaue Überwachung des Kaliums im Serum empfohlen. Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Ist der Serum-Kaliumspiegel  $> 5,5$  mmol/l sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

### ***Laktose***

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

### ***Natrium***

Dieses Medizinprodukt enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Die Behandlung mit Sparsentan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Sparsentan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Sparsentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

### ***Stillzeit***

Physikalisch-chemische Daten deuten auf die Ausscheidung von Sparsentan in die Muttermilch beim Menschen hin. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Sparsentan sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden.

***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Sparsentan auf die Fertilität bei Menschen vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sparsentan kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sparsentan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass bei der Einnahme von Sparsentan Schwindel auftreten kann. Patienten mit Schwindel sollten darauf hingewiesen werden, das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen so lange zu unterlassen, bis die Symptome abgeklungen sind.

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln*****Arzneimittel und sonstige Wechselwirkungen******Gleichzeitige Anwendung mit ARB, ERA, ACE-Hemmern und Reninhemmern***

Die gleichzeitige Anwendung von Sparsentan mit ERA wie Bosentan, Ambrisentan, Macitentan, Sitaxentan, mit ARB wie Irbesartan, Losartan, Valsartan, Candesartan, Telmisartan oder mit Reninhemmern wie Aliskiren ist kontraindiziert.

***Gleichzeitige Anwendung mit ACE- und Mineralokortikoid (Aldosteron)-Rezeptorhemmern***

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Mineralokortikoid (Aldosteron)-Rezeptorhemmern wie Spironolacton und Finerenon ist voraussichtlich mit einem erhöhten Risiko einer Hyperkaliämie verbunden.

Es liegen keine Daten zur Kombination von Sparsentan mit ACE-Hemmern wie Enalapril oder Lisinopril vor. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die duale Blockade des RAAS durch die kombinierte Einnahme von ACE-Hemmern und Ang II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zu der Anwendung eines einzelnen am RAAS ansetzenden Wirkstoffs mit häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse wie Hypotonie, Hyperkaliämie und eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) verbunden ist.

Die Anwendung von Sparsentan in Kombination mit ACE-Hemmern wie Enalapril oder Lisinopril sollte mit Vorsicht erfolgen, und es sollten der Blutdruck, der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überwacht werden.



### *Gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten und kaliumsparende Diuretika*

Da bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den AT<sub>1</sub>R antagonisieren, eine Hyperkaliämie auftreten kann, kann die gleichzeitige Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika wie Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen und wird nicht empfohlen.

### *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Sparsentan*

Sparsentan wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP)3A metabolisiert.

### Starke und mäßige CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Itraconazol (starker CYP3A-Inhibitor) erhöhte die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Sparsentan um das 1,3-Fache und die Area Under the Curve from zero to time infinity ( $AUC_{0-inf}$ ) um das 2,7-Fache. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A-Inhibitor, wie Boceprevir, Telaprevir, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Itraconazol, Nefazodon, Ritonavir, Grapefruit und Grapefruitsaft wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Cyclosporin (mäßiger CYP3A-Inhibitor) erhöhte die  $C_{max}$  von Sparsentan um das 1,4-Fache und die  $AUC_{0-inf}$  um das 1,7-Fache. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem mäßigen CYP3A-Inhibitor wie Conivaptan, Fluconazol und Nelfinavir sollte mit Vorsicht erfolgen.

### CYP3A-Induktoren

Sparsentan ist ein CYP3A-Substrat. Durch die gleichzeitige Verabreichung eines mäßigen oder starken CYP3A-Induktors wie Rifampicin, Efavirenz, Dexamethason, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital wird die Exposition von Sparsentan verringert, wodurch die Wirksamkeit von Sparsentan beeinträchtigt werden könnte. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem mäßigen oder starken CYP3A-Induktor wird daher nicht empfohlen.

### Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse hätte die gleichzeitige Verabreichung eines Arzneimittels zur Reduzierung der Magensäure während der Behandlung mit Sparsentan keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Variabilität der Pharmakokinetik (PK) von Sparsentan. Arzneimittel, die den Potenzial des Wasserstoffs (pondus hydrogenii, pH)-Wert im Magen verändern, wie Antazida, Protonenpumpenhemmer und Histamin-2-Rezeptor-antagonisten, können gleichzeitig mit Sparsentan angewendet werden.

### *Auswirkungen von Sparsentan auf andere Arzneimittel*

*In vitro* wurde CYP3A durch Sparsentan sowohl gehemmt als auch induziert, und CYP2B6, CYP2C9 sowie CYP2C19 wurden induziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan im Steady State mit dem CYP3A4-Substrat Midazolam hatte keine Auswirkungen auf die systemische Exposition von Midazolam. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan im Steady State mit dem CYP2B6-Substrat Bupropion verringerte sowohl die  $C_{\max}$  von Bupropion als auch die  $AUC_{0-\infty}$  um das 1,5-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Sparsentan im Steady State mit einem CYP3A4- oder CYP2B6-Substrat kombiniert wird.

Die Signifikanz der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit einem CYP2C9-Substrat wie S-Warfarin, Phenytoin und Ibuprofen oder CYP2C19-Substraten wie Omeprazol und Phenytoin sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Die Signifikanz der CYP3A4-Inhibition nach einer Einzeldosis Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Sparsentan ist ein Inhibitor von CYP3A4 und kann bei der Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan Auswirkungen auf die PK von Arzneimitteln haben, die Substrate von CYP3A4 sind. Daher sollte die Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan als Begleitmedikation mit einem CYP3A4-Substrat wie Alfentanil, Conivaptan, Indinavir, Cyclosporin und Tacrolimus nur mit Vorsicht erfolgen.

*In vitro* ist Sparsentan ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Organic Anion Transporting Polypeptid (OATP) 1B3 und Organic Anion Transporter (OAT) 3-Transportern in relevanten Konzentrationen.

Die Signifikanz der P-gp-Hemmung durch Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit P-gp-hemmenden Substraten sollte nur mit Vorsicht erfolgen, wenn bekannt ist, dass die P-gp-Hemmung eine signifikante Auswirkung auf die Resorption hat.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Pitavastatin (einem Substrat von OATP1B1, OATP1B3 und BCRP) verringerte die  $C_{\max}$  von Pitavastatin um das 1,2-Fache und die  $AUC_{0-\infty}$  um das 1,4-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Sparsentan mit einem OATP1B1-, OATP1B3- oder BCRP-Substrat kombiniert wird.

Es wurde keine klinische Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Sparsentan auf ein empfindliches OAT3-Substrat durchgeführt. Bei einer Dosis von 800 mg scheint Sparsentan jedoch keine Auswirkungen auf den Biomarker 6 $\beta$ -Hydroxycortisol (Substrat von OAT3) zu haben, was darauf hindeutet, dass die klinische Wirkung höchstwahrscheinlich begrenzt ist.

### ***Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln***

Bei Dosen von bis zu 400 mg war die Auswirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Sparsentan-Exposition nicht klinisch relevant. Sparsentan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates (EURD)-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung*

Vor der Anwendung von Sparsentan in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der MAH den Inhalt und das Format des Programms zur Schwangerschaftsverhütung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Sparsentan vermarktet wird, alle Patienten, die Sparsentan anwenden sollen, Zugang zu den folgenden Schulungspaketen haben:

Patientenausweis:

- Beschreibung des teratogenen Risikos im Zusammenhang mit der Anwendung von Sparsentan
- Anweisung, Sparsentan im Falle einer bestehenden oder geplanten Schwangerschaft nicht einzunehmen
- Empfehlung für Frauen im gebärfähigen Alter, wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden
- Anweisung, vor Beginn der Behandlung mit Sparsentan einen Schwangerschaftstest durchzuführen
- Anweisung, im Falle einer Schwangerschaft oder bei Verdacht auf eine solche sofort einen Arzt aufzusuchen
- Anweisung zur regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion (Serum-Aminotransferase-Werte und Gesamtbilirubin)
- Anzeichen oder Symptome eines arzneimittelbedingten Leberschadens und Zeitpunkt, ab dem ein Arzt aufgesucht werden sollte

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Abschnitt V.3 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (2). Diese Angaben sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen
<b>Medikamenteninduzierte Leberschäden</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2, Abschnitt 4</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung zur Überwachung der Leberfunktionstests (Serum-Aminotransferase und Gesamtbilirubin) vor Beginn der Behandlung und alle 3 Monate während der Behandlung ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 enthalten.</li> </ul>
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Zielgerichteter Fragebogen - Medikamenteninduzierte Leberschäden</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
<b>Teratogenität</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.6, Abschnitt 5.3</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindiziert in der Schwangerschaft.</li> <li>• Die Sparsentan-Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur eingeleitet werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt und eine wirksame Empfängnisverhütung praktiziert wird.</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Handlungsempfehlungen</b>
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Zielgerichteter Fragebogen – Teratogenität</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
<b>Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul>
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
<b>Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 5.2</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul>
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
<b>Anwendung in der Stillzeit</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
<b>Anwendung bei Patienten nach Nierentransplantation</b>	
Routinemäßige Risikokommunikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2</li> </ul>
Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul>
Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: ärztlich verschreibungspflichtig</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</li> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</li> </ul>
Quelle: (2) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation, der EU-RMP und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des zu bewertenden Arzneimittels Sparsentan verwendet (1-3).

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. Vifor France. EU Risk Management Plan for Sparsentan (Version 0.6). 2024.
3. Traverre Therapeutics Inc. A randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, active-control study of the efficacy and safety of sparsentan for the treatment of immunoglobulin A nephropathy. (PROTECT study). Clinical Study Report (08.02.2024). 2024.



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Serumkreatininwert	Eingeschränkte Nierenfunktion: „Bei Risikopatienten sollten die Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte regelmäßig überwacht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
2	Serumkaliumwert	Eingeschränkte Nierenfunktion: „Bei Risikopatienten sollten die Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte regelmäßig überwacht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
3	Serum-Aminotransferase-Wert	Leberfunktion: „Um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern, sollten daher die Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn überwacht werden, und dann sollte die Überwachung alle drei Monate fortgesetzt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Gesamtbilirubin	Leberfunktion: „Um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern, sollten daher die Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn überwacht werden, und dann sollte die Überwachung alle drei Monate fortgesetzt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
5	Nierenfunktion	Duale Blockade des RAAS: „Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdrucks erfolgen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
6	Elektrolyte	Duale Blockade des RAAS: „Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdrucks erfolgen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
7	Blutdruck	Duale Blockade des RAAS: „Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdrucks erfolgen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
8	Serumkalium	Hyperkaliämie: „Es wird bei Risikopatienten eine genaue Überwachung des Kaliums im Serum empfohlen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
<p>Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Juli/2024 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Stand EBM: 3. Quartal 2024 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: Q3 2024]. 2024.